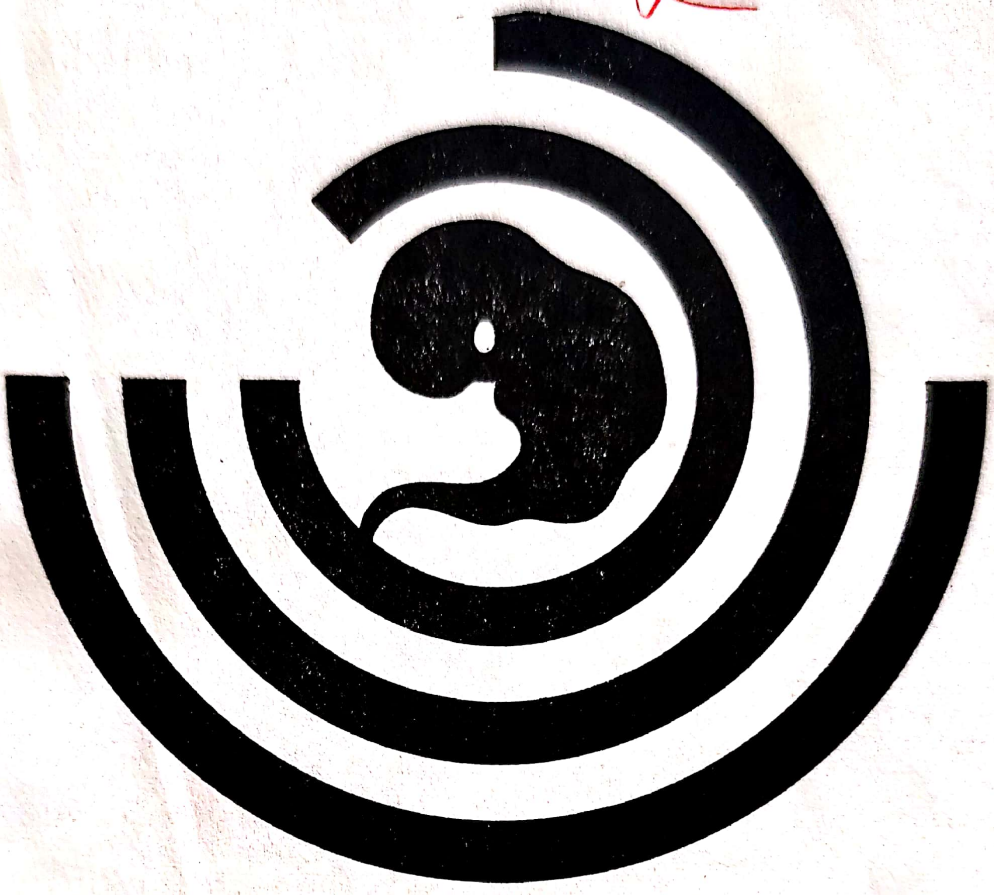
I. Dumitru

Editura Medicală

# Infecția în obstetrică

Ion Dumitru



# Infecția în obstetrică

in 50/03

Editura medicală — București, 1979

Biblioteca Academiei Române - Iași
C011268

SALĂ DE LECTURĂ

Scanned with OKEN Scanner

# Cuprins

## 1.

## Aspecte bioepidemiologice și terapeutice ale infecției în cadrul procesului gestațional


1. Aspecte generale de biologie gestațională și relații imunologice materno-fetale — 9
   - Relațiile imunologice materno-fetale — 11
   - Ontogeneza hematopoietică și imunologică — 13
2. Imunoglobulinele de secreție — 14
3. Mecanismele imunologice fetale — 19
   - Embriogeneza — 20
   - Ontogeneza imunoglobulinică — 21
   - Ontogeneza mecanismelor imunologice fagocitare și macrofagice — 22
   - Ontogeneza sistemului complementar și opsoninic — 22
4. Colonizarea bacteriană — aspecte biopatologice — 23
   - Aspecte de colonizare bacteriană umană — 25
5. Noțiuni generale de biologie celulară și dezvoltare umană — 27
6. Aspecte epidemiologice generale în patologia infecțioasă obstetricală — 30
7. Infecția intraspitalicească — 36
8. Infecțiile plăgilor postoperatorii — 44
9. Reacțiile de apărare antiinfecțioasă — 48
   - Aspecte generale — 48
   - Integrarea neuroendocrină a reacțiilor de apărare antiinfecțioasă — 49
10. Mecanismele de apărare antiinfecțioasă — 51
    - Mecanisme de apărare la poarta de intrare genitală — 51
11. Elemente de biologie virală — 56
    - Modificările produse de virusuri în celule — 60
    - Fenomenul de interferență — interferonii — 63
12. Bazele imunologice ale vaccinării antivirale — 64
    - Evoluția răspunsului imunitar postvaccinal — 66
    - Asocierile vaccinale — 68
    - Aspecte de patologie virală în cadrul vaccinării cu virusuri vii atenuate — 68
    - Practica vaccinării antivirale — 69
13. Transferul transplacentar al drogurilor și substanțelor biologice active — 71
    - Factorii de reglare a transferului transplacentar al diverselor droguri — 73
    - Studiul transferului și farmacokineticii în unitatea feto-placentară — 76
    - Sindromul de dependență fetală la drogurile narcotice — 81
14. Aspecte de teratogeneză și patologie embrio-fetală — 83
15. Procesele de vindecare și cicatrizare a plăgilor pelvi-genitale contaminate — 90
16. Tratamentul antiinfecțios nespecific — 93
17. Nutriția parenterală în patologia septică de etiologie obstetricală — 97
18. Tratamentul antibiotic în infecțiile obstetricale — 102
    - Indicațiile și limitele asociațiilor de antibiotice, în tratamentul antiinfecțios — 108
    - Profilaxia infecțiilor obstetricale prin folosirea antibioticelor — 110


Scanned with OKEN Scanner

19. Criterii prognostico-evolutive în cadrul complicațiilor infecțioase — 115

## 2.

## Infecțiile loco-regionale cu poartă de intrare genitală în practica obstetricală

1. Infecția anaerobă în patologia obstetricală — 117
Circumstanțele etiologice ale infecțiilor anaerobe în practica obstetricală — 118
Aspecte generale de colonizare anaerobă genitală — 119
2. Infecțiile micoplasmice în patologia obstetricală — 122
3. Corioamniotita — 123
4. Endometrita puerperală — 133
5. Abcesele anexiale de etiologie nespecifică — 145
6. Tromboflebita supurată — 152
Septico-pioemia — 156
7. Infecțiile retroperitoneale în practica obstetricală — 158
8. Complicațiile infecțioase ale avortului — 164
Gangrena uterină — 172
Gangrena gazoasă — 176
9. Peritonita de etiologie obstetricală — 180
10. Perivisceritele pelviene de origine infecțioasă — 202

## 3.

## Infecțiile generalizate

1. Septicemiile de etiologie obstetricală — 205

## 4.

## Șocul septic în patologia obstetricală

Modificările cardiace — 235
Modificările de hemodinamică cerebrală în șocul septic — 238
Modificările pulmonare în șocul septic — 241
Modificările metabolice din cursul agresiunilor infecțioase — 249

## 5.

## Insuficiența renală acută în complicațiile infecțioase din practica obstetricală

Generalități — 290
Clasificare I.R.A. — 293
Etiologie — 294
Patogenie — 294
Fiziopatologie — 295
Forme clinice — 298
Morfopatologie — 298
Clinică — 298
Prognostic — 299
Diagnostic diferențial — 299
Principiile tratamentului I.R.A. — 300

## 6.

## Sindromul de defibrinare în practica obstetricală

Sindromul de coagulare intravasculară diseminată în patologia septică postabortum — 308
Fiziopatologie — 310
Clinica sindromului de defibrinare — 313
Tratament — 319

## 7.

## Infecțiile cu poartă de intrare extragenitală

1. Infecțiile urinare în cursul sarcinii și lăuziei — 321
2. Patologia infecțioasă pulmonară în practica obstetricală — 329
Tuberculoza pulmonară — 329
Tuberculoza congenitală — 331
Pneumopatiile cu germeni gramnegativi — 333
Pneumoniile cu *Pneumocystis carinii* — 333
3. Meningita T.B.C. — 334
4. Tuberculoza peritoneală — 335

## 8.

## Infecțiile cu potențial teratogen

1. Infecția rubeolică — 336
2. Infecția cu virusuri citomegalice (CMV) — 343

Scanned with OKEN Scanner

3. Infecțiile cu virusuri Coxsackie — 347
4. Infecțiile cu virus herpetic — 348
5. Infecția gripală — 355
6. Hepatitele virale — 359
7. Toxoplasmoza — 367
8. Listerioza — 378

## 9.

## Bolile cu transmitere sexuală

1. Infecția gonococică — 384
2. Infecția luetică — 390
Sifilisul congenital — 397
Tratament — 398
3. Șancrul moale — 400
4. Boala Nicolas-Favre — 400
5. Donovanoza — 401
6. Uretritele negonococice — 401
7. Colpita tricomonazică — 403
8. Colpita cu *Haemophilus* — 406
9. Colpitele nespecifice — 406
10. Vegetațiile virale genito-anale — 407
Condilomul gigant (tumoarea Busche-Löwenstein) — 409

## 10.

## Infecțiile micotice în patologia obstetricală

Candidoza vulvo-vaginală — 414

## 11.

## Infecțiile perinatale

Infecția intrauterină a produsului de concepție — 417
Infecția postnatală — 426
Septicemia neonatală — 426
Meningita neonatală — 428
Meningo-encefalita virală și rickettsiană — 429
Gastro-enteritele neonatale — 429
Infecțiile respiratorii — 430
Infecțiile localizate — 431

## 12.

## Infecțiile sînului

## Bibliografie

Scanned with OKEN Scanner

# 1. Aspecte bioepidemiologice și terapeutice ale infecției în cadrul procesului gestațional

## 1. Aspecte generale de biologie gestațională și relații imunologice materno-fetale

Agresiunea infecțioasă în practica obstetricală prezintă o serie de caracteristici legate de particularitățile bioritmului gestațional. Acest nou echilibru biologic afectează atît punga gestațională, cît și totalitatea structurilor sistemice și locoregionale ce realizează integrarea armonioasă a acesteia.

La nivelul pungii gestaționale întîlnim modificări morfologice, imunologice, biochimice și hemodinamice de o mare complexitate și cu o desfășurare evolutivă rapidă. Aceste transformări afectează componentele deciduale, ovulare și sistemele de integrare a organismului matern.

Modificările deciduale cuprind transformări ale structurilor celulare stromale și ale componentelor mezenchimale necelulare (fibrilare, substanță amorfă), al căror rol este departe de a fi elucidat. Cercetări recente atestă, din ce în ce mai mult, complexitatea biochimică și funcțională a celulei deciduale și a structurilor glicoproteice și proteoglicanice de la nivelul elementelor fibrilare, precum și al substanței fundamentale în realizarea toleranței imune pentru alografa fetală. Investigația morfologică a celulelor deciduale le evidențiază ca structuri celulare mari cu incluzii bogate lipido-glucidice, formînd complexe funcționale cu structurile limfoplasmocitare de la acest nivel, element de mare importanță în înțelegerea fenomenelor de cooperare complexă intercelulară.

Un aspect foarte controversat din punct de vedere imunologic și biologic este reprezentat de fenomenul de deportare trofoblastică ce constă în antrenarea, în circulația sistemică maternă, a unei cantități de aproximativ 100 mii celule trofoblastice/zi, ce se pot întîlni în diverse teritorii circulatorii (pelvian, hepatic, pulmonar etc.).

În ultimii ani se discută tot mai mult despre sensibilizarea materno-fetală care ar merge de la antigenele serice pînă la antigenele de histocompatibilitate. Lipsa unor reacții imune de rejecție pare a ține mai ales de comportamentul particular al limfocitelor, precum și de fiziologia și biologia bazalei trofoblastice și a structurilor celulare placentare, în deter-

Scanned with OKEN Scanner

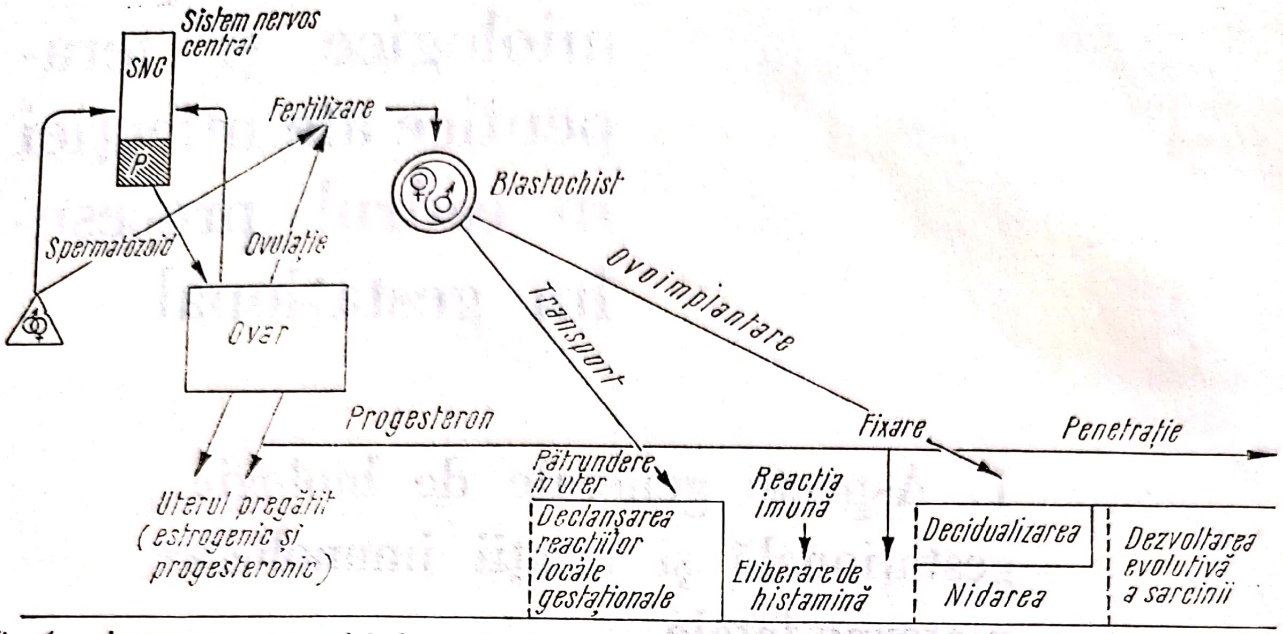



*Fig. 1.* — Integrarea procesului de ovoimplantaţie cu schiţarea modificărilor locale şi sistemice (*P* = componentă paternă).

minismul cărora un rol important îl joacă încărcarea mare sterolică şi cu hormoni glicoproteici. Cuplarea funcţională şi sincronizarea diferitelor mecanisme înlătură fenomenele de respingere, fapt dovedit de apariţia antigenelor antiplachetare în ser numai în perioada post-partum, deşi examinarea trofoblastului, prin imunofluorescenţă, le evidenţiază la acest nivel pe tot parcursul evoluţiei sarcinii.

Pasajul celular trofoblastic (eritrocitar, leucocitar, limfocitar), precum şi pasajul imunoglobulinic, în ambele direcţii, reprezintă surse de sensibilizare reciprocă. Pasajul de imunoglobuline de la mamă la făt cuprinde, în special, IgG-III, mai puţin IgM şi IgA. Un paradox este reprezentat de concentraţia mare de IgD la mamă în cursul gestaţiei. Un alt element de observaţie imunologică, conturat în ultimii 5 ani, odată cu intensificarea studiilor de diferenţiere a populaţiilor limfocitare, constă în creşterea încărcăturii de imunoglobuline M la nivelul limfocitelor B. Aceasta pare a ţine de fenomenele biologice de integrare şi protecţie imună de sarcină.

Interpretarea transformărilor biologice gestaţionale presupune abordarea complexă, ontogenetică, a relaţiilor zigot-mamă, atît la nivelul sacului gestaţional, cît şi la nivel sistemic (fig. 1).

Cercetarea mecanismelor moleculare arată strînsa lor corelaţie cu factorii de inducţie şi modulare, celulo-umorali, endocrini, metabolici şi imunologici ce stau la baza evoluţiei normale a sarcinii. Studiile întreprinse pe animale inferioare au elucidat o serie de aspecte de inducţie şi organizare embriogenetice, evidenţiind participarea structurilor liniei primitive şi nodulului Hensen în dezvoltarea axialităţii, în coordonarea dezvoltării axio-transversale. Cercetări de biochimie au reliefat rolul inducţiei peptidice şi aminergice în diferenţierea somatică, etajarea inductivă morfogenetică, organizarea sistemelor de control şi integrare ale ierarhizării inductive, elemente ce permit înţelegerea unei serii de necunoscute din patologia embrio-morfogenetică. Aceleaşi cercetări au reliefat posibilitatea de compensare a pierderilor celulare în embriogeneză, aspecte de sincronizare bio-evolutivă, precum şi fenomenele ce stau la

Scanned with OKEN Scanner

baza proceselor biologice de diferențiere și specializare. Toate aceste investigații creează un suport științific în abordarea aspectelor patologice gestaționale legate de diverse agresiuni. În ultimii ani amplificarea investigației bacteriologice, parazitologice, virusologice și imunologice, împreună cu perfecționarea metodelor de cercetare epidemiologică, serologică și morfopatologică, lărgește tot mai mult cadrul cunoașterii leziunilor morfogenetice, plurifactoriale, cu determinantă infecțioasă.

## Relațiile imunologice materno-fetale

Așa cum au fost schițate în cele cîteva elemente generale, acestea prezintă numeroase fațete. Din cadrul acestei complexități se desprind relațiile trofoblast-celulă deciduală-limfocit, care par a reprezenta cheia integrării imunologice zigotice. Datele existente actualmente în literatură nu permit a susține cu certitudine specificitatea participării deciduale în aceste interrelații imunologice com-

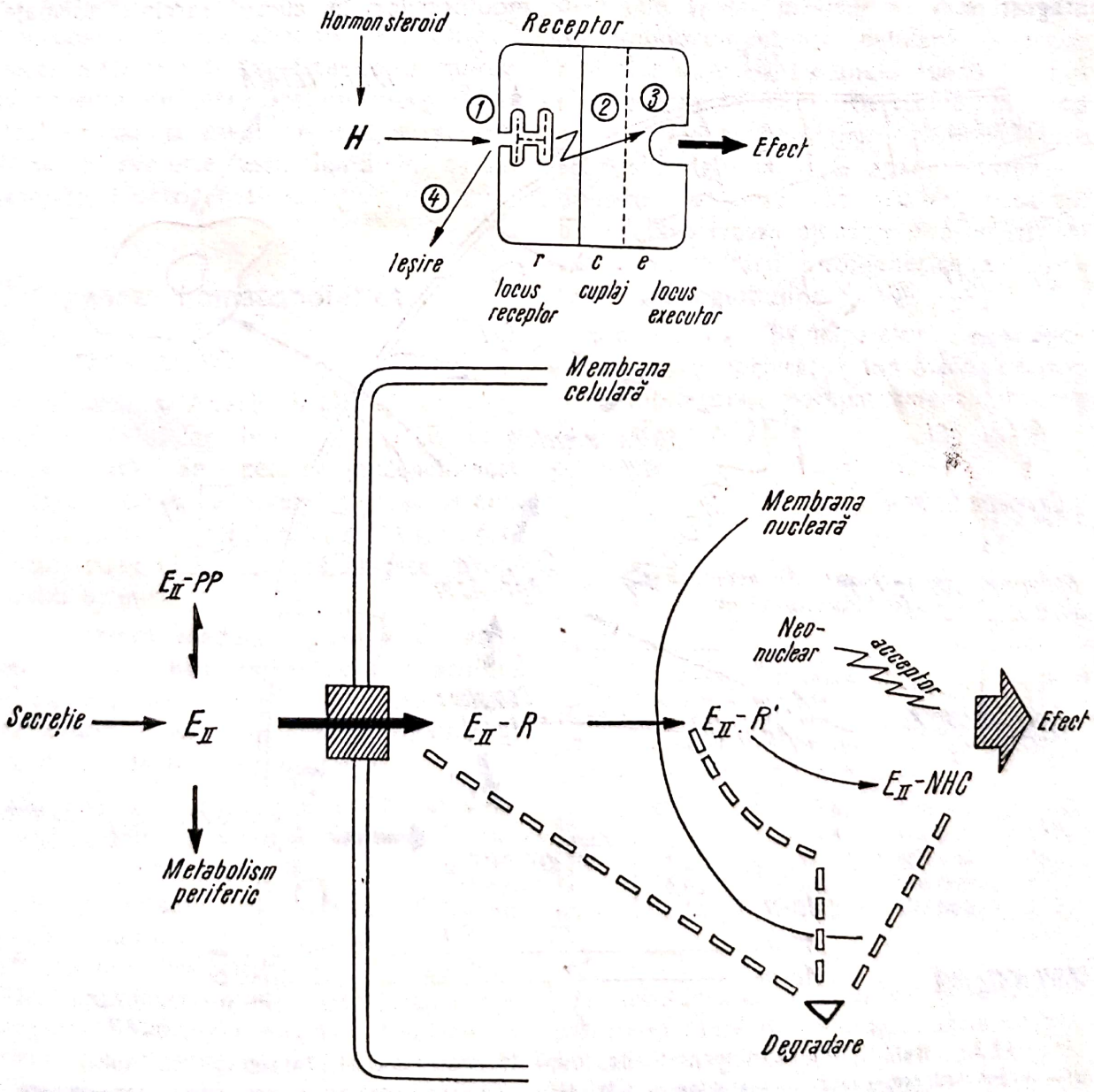



Fig. 2. — Acțiunea moleculară a sterolilor.

plexe. În prezent, este greu de spus ce aparține acestei celule specializate sau, în general, structurilor celulare mezenchimale.

Rolul imunosupresor al hormonilor glicoproteici și sterolici atît la nivelul uterului gravid, cît și la nivel sistemic pare a fi susținut morfologic prin modificările timice și limfoganglionare (fig. 2). Așa cum este cunoscut, în sarcină, asistăm la o hipoplazie a structurilor limfoganglionare, în special pelvigenitale, ce sînt puse frecvent pe seama proceselor imunointegrative.

Lipsa de antigenitate a trofoblastului pare a ține de încărcarea cu sialomucine, fibrină și mucopolizaharide. Un alt mecanism foarte important în protecția imunologică a sarcinii este reprezentat de creșterea toleranței și facilitării materno-fetale pe baza apariției de anticorpi, complexe antigen-anticorp și antigeni solubili ce blochează procesele de sensibilizare limfocitară. Anticorpii blocanți preocupă în mod deosebit pe imunologi, datorită rolului jucat în fenomenele complexe de integrare. Structura lor și dinamica modificărilor în cursul sarcinii normale

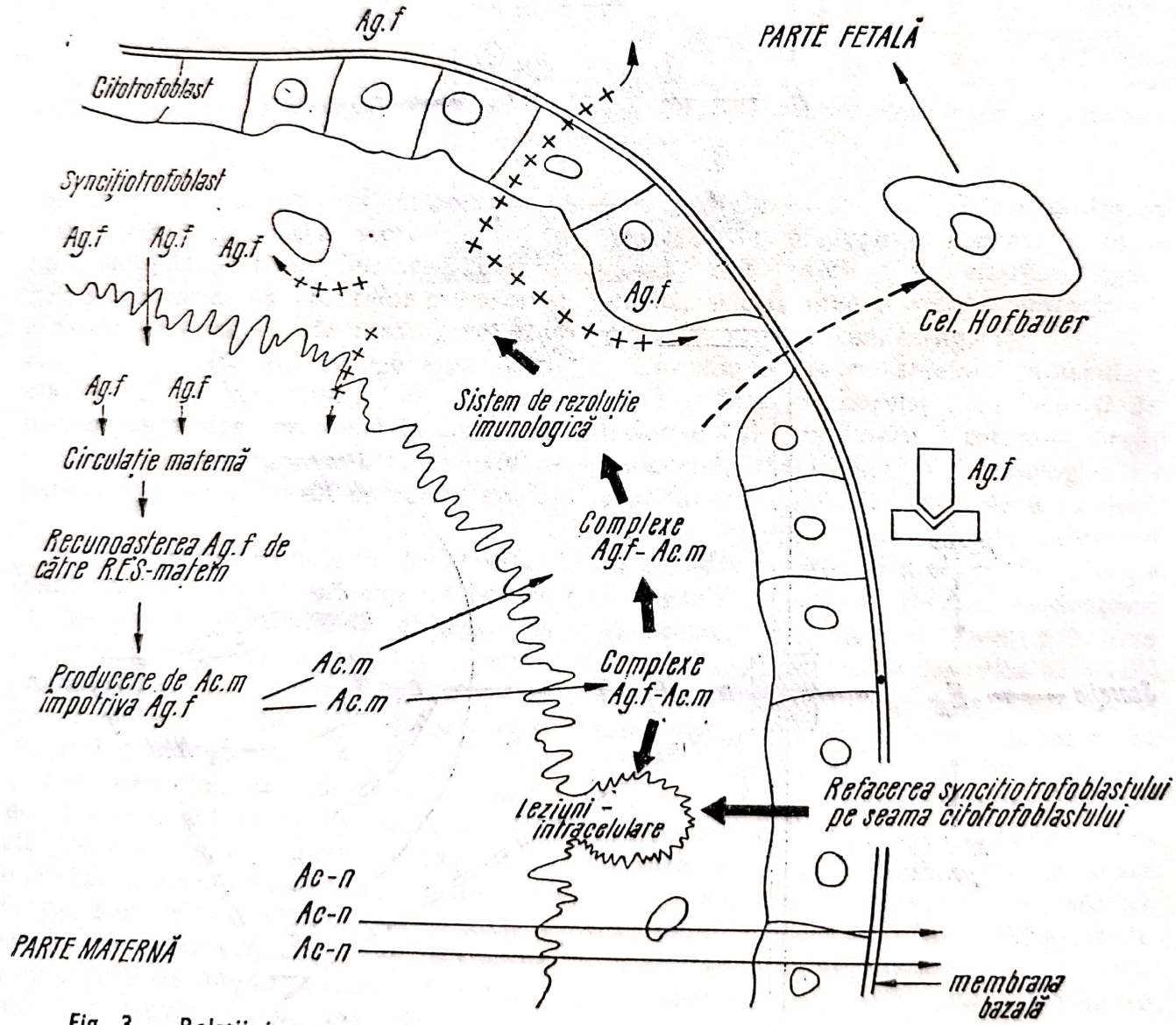



Fig. 3. — Relații imune materno-fetale (după M. Morisada, H. Yamaguchi, R. Iizuka).
*Agf* — antigen fetal; *Acm* — anticorp matern; complexe *Agf- Acm* — complexe antigen fetal-anticorp matern; *Acn* — anticorpi materni nespecifici.

Scanned with OKEN Scanner

și patologice nu sînt încă elucidate. Cercetările din ultimii 2—3 ani sînt axate în mod deosebit pe studiul imunoglobulinei G 3 deoarece prezintă o serie de particularități comportamentale cum ar fi: lipsa de fixare a complementului, creșterea marcată în timpul sarcinii, trecerea în circulația fetală. Creșterea facilitării imunologice sau fenomenelor asemănătoare toleranței imune prezintă o serie de particularități în cursul evoluției sarcinii, ce ceea face ca studiul lor să necesite cercetări complexe pentru a evidenția mecanismele intime de acțiune (fig. 3).

În concluzie, interacțiunile imunologice materno-fetale sînt corelate cu un număr de aspecte de integrare ce merg de la nivel celular la nivel de macroorganism și au o evoluție ascendentă în cursul dezvoltării ontogenetice.

## Ontogeneza hematopoietică și imunologică

Silverstein și Auerbach (1971) susțin că originea celulelor imune T și B este reprezentată de celula mezenchimală multipotentă de la nivelul sacului vitelin de unde prin migrare colonizează timusul, ficatul, structurile limfoide atașate intestinului primitiv.

Colonizarea medulară pare a fi realizată indirect prin intermediul ficatului, cel puțin pentru mamifere. Pentru restul animalelor, colonizarea medulară s-ar realiza direct de la sacul vitelin.

Cercetările pe șoareci și amfibii evidențiază o dublă colonizare limfocitară timică: vitelină și limfoepitelială.

Datele actuale nu permit afirmarea cu certitudine a mecanismelor intime de diferențiere limfocitară și a reversibilității sau ireversibilității acesteia. Lacunele în cunoașterea migrării celulare în cursul dezvoltării ontogenetice, precum și în studierea sistemelor de reconstituție și conversie de la adult, ce stau la baza maturației și migrației, îngreunează foarte mult înțelegerea mecanismelor intime de diferențiere imună. Factorii ce determină diferențierea celulară în cadrul răspunsului imun sînt multipli și trebuie integrați în cadrul fenomenelor biologice generale de inducție, diferențiere și migrație, determinate genetic, reglate umoral, neuroendocrin și antigenic.

Apariția imunocompetenței în dezvoltarea intrauterină diferă foarte mult de la o specie la alta. Datele obținute pe diversele specii privitor la mecanismele de imunocompetență celulară și umorală sînt diferite. La unele specii imunocompetența serică este totală, în timp ce la altele primele imunoglobuline care apar sînt IgM iar IgG apar la intervale diferite de timp. La păsări, suportul bursal favorizează apariția diferențiată în cursul dezvoltării ontogenetice a diferitelor imunoglobuline.

Prezentarea principalelor imunoglobuline cu proprietățile lor biologice permite înțelegerea compartamentului seric (tabelele 1 și 2).

*Tabelul 1*

**Caracteristicile celor cinci grupe de imunoglobuline**

| Timpul | Concentrația serică mg/ml | Coeficient de sedimentare (U.S.) | Greutate moleculară globală | Conținut în carbohidrați |
|---|---|---|---|---|
| IgG | 12 | 6,6 | 150 000 | 3% |
| IgA | 2 | 6,6 | 160 000 | 11% |
| IgM | 1,2 | 18 | 890 000 | 10% |
| IgD | 0,03 | 6,1 | 178 000 | 13% |
| IgE | 0,00004 | 8,2 | 187 000 | 12% |

Prezentarea cîtorva dintre proprietățile mai importante ale imunoglobulinelor facilitează înțelegerea participării lor în procesele de apărare antiinfecțioasă.

Scanned with OKEN Scanner

*Tabelul 2*

**Proprietăţile biologice ale imunoglobulinelor**

| | IgG | | | | IgA | IgM | IgD | IgE |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | | | | |
| Transfer placentar | + | + | + | + | — | — | — | — |
| Fixarea de monocite | + | — | + | — | — | — | — | — |
| Fixarea complementului | + | ± | — | — | — | + | — | — |
| Activarea căii alterne | + | + | + | — | + | + | — | + |
| Activarea reaginică | — | — | — | — | — | — | — | + |

Imunoglobulinele din grupa A au un spectru de acţiune foarte larg cuprinzînd virusuri, bacterii, paraziţi. Aceste Ig neutralizează virusurile la poarta de intrare, favorizează activarea alternă a complementului, favorizează procesele de fagocitoză.

Imunoglobulinele D sînt încă insuficient studiate, de aceea rolul lor este departe de a fi elucidat, fiind incriminate în procesele de apărare antibacteriană şi virală.

Imunoglobuline de tip E au comportament reaginic, reprezentînd fracţiunile proteice ce stau la baza reacţiilor alergice cu suport reaginic.

IgM sînt structuri serice cu greutate moleculară mare şi sînt primele imunoglobuline sintetizate de făt, începînd cu luna a patra de dezvoltare intrauterină, iar studiul lor are o importanţă foarte mare în precizarea etiologiei diferitelor infecţii congenitale de etiologie virală, parazitară sau infecţioasă microbiană cum ar fi: rubeola, infecţiile cu citomegalovirusuri, luesul, toxoplasmoza etc. Absenţa creşterii IgM în sîngele cordonal nu este semn de certitudine pentru excluderea unei agresiuni infecţioase fetale. Deci cercetarea titrului de imunoglobuline în cordonul ombilical cu tipizarea fracţiunii antigenice specifice diferitelor agresiuni infecţioase are un rol important în cercetarea infecţiilor intrauterine, dar ea prezintă o serie de limite ce ţin de transferul antigenic transplacentar, momentul agresiunii infecţioase, tipul acesteia, reacţia imunobiologică fetală.

IgG fetale par a fi în totalitate de proveniență maternă. Biosinteza de IgG la făt apare în cursul primei luni de dezvoltare extrauterină. Aceste imunoglobuline reprezintă componenta cu cea mai mare concentraţie, ce joacă un rol fundamental în protecţia antiinfecţioasă, în special în cadrul infecţiilor recurente.

În concluzie, cercetarea aspectului imunoglobulinelor în ontogeneză arată apariţia, începînd din luna a patra, a imunoglobulinelor M, ulterior în post-partum, în cursul primei luni, a imunoglobulinelor G şi, progresiv, dezvoltarea în cursul copilăriei a restului componentelor imune serice.

## 2. Imunoglobulinele de secreţie

Apărarea antiinfecţioasă tisulară cuprinde elemente celulare, structuri conjunctive necelulare (substanţa amorfă şi fibre de colagen), imunoglobuline şi componente biochimice (enzimatice, produşi de metabolism).

Imunoglobulinele tisulare sînt reprezentate de IgA, IgG, IgM. În lichidele de secreţie tisulară concentraţia imunoglobulinelor diferă, în funcţie de sediul deversării.

În cazul secreţiilor deversate endogen (peritoneu, pleură, articulaţii) predomină IgG, în timp ce în lichidele ce lubrefiază suprafaţa mucoaselor, avînd continuitate cu mediul extern, elementul predominant este reprezentat de IgA.

Scanned with OKEN Scanner

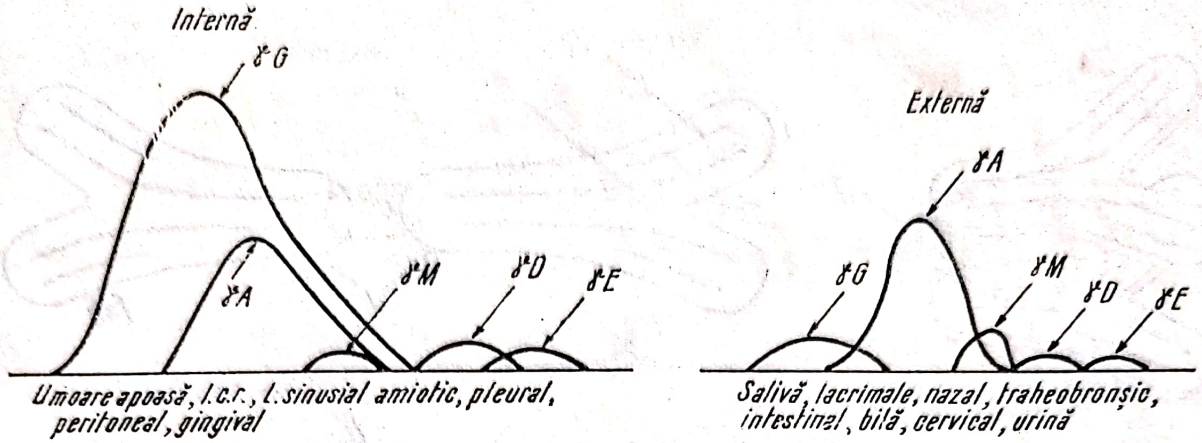



Fig. 4. — Conținutul în imunoglobuline al diverselor secreții din organism (γ = Ig) (după Thomas B. Thomasi).

Concentrația de IgM în secrețiile interne și externe este foarte scăzută, fenomen explicat prin particularitățile structurale (fig. 4.)

Concentrațiile de IgE și IgD țin de particularitățile morfofuncționale ale respectivului țesut.

Se pare că imunoglobulinele secretorii sînt produse de structurile limfo-monocitare din *lamina propria* de la nivelul structurilor glandulare și mucoase. În secreția lactată a diverselor specii concentrația și reprezentarea diferitelor imunoglobuline variază foarte mult. La om predomină IgA, în timp ce la bovine IgG. Comportamentul diferit cantitativ și uneori calitativ al imunoglobulinelor serice și de secreție ridică două probleme:

— producere în *lamina propria;*

— transsudare sanguină cu prelucrare ulterioară la nivelul laminei proprii.

Studiul proprietăților chimice ale imunoglobulinelor secretorii a cuprins predominant IgA. Analiza biochimică a acestei imunoglobuline a pus în evidență existența unei componente secretorii, ce se întîlnește în 10—15% din eșantioanele studiate și în structura IgM. Așa cum apare în fig. 5 a și 5 b, structura IgA secretorii constă din:

— două molecule de IgA monomer 7 S unite printr-o componentă secretorie glicoproteică, cunoscută și sub numele de piesă secretorie sau componentă de transport. Fiecare monomer constă din două lanțuri ușoare de 22 500 greutate moleculară și două lanțuri grele cu o greutate moleculară de 55 000. Componenta secretorie conține carbohidrați 6% și are greutatea moleculară de 60 000. În afară de cele trei lanțuri polipeptidice ușoare, grele și componenta secretorie, au mai fost identificate lanțuri « L » de legătură.

Lanțul « L » și componenta secretorie au fost descrise și la o parte din IgM de secreție.

Lanțul « L » pare a fi caracteristic formelor polimerice ale imunoglobulinelor avînd o greutate moleculară de 20 000 și un conținut de 10% carbohidrați.

Studiile de imunofluorescență au arătat că lanțurile « L » și componenta secretorie sînt produse de plasmocitele de la nivelul *lamina propria*. Sinteza imunoglobulinelor A secretorii ale celor două componente — CS (secretorie) și L (de

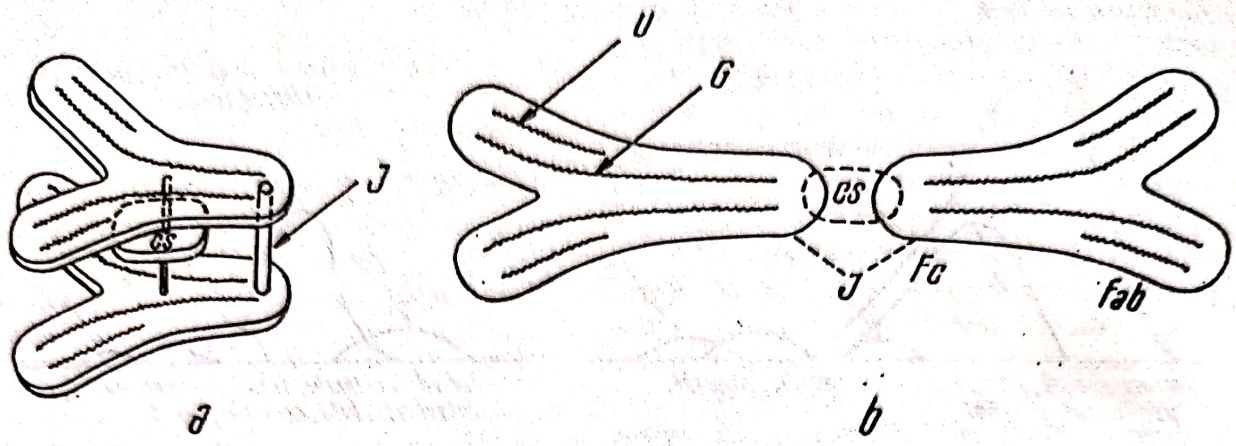



*Fig. 5 a.* — Structura imunoglobulinelor A secretorii

*a* — forma compactă; *b* — forma extinsă; *cs* — componentă secretorie; *J* — piesă joncţională; *u* — lanţ uşor *(L)*; *g* — lanţ greu *(H)*; *Fab* — fracţiune de legare a antigenului; *Fc* — fracţiune cristalizantă.

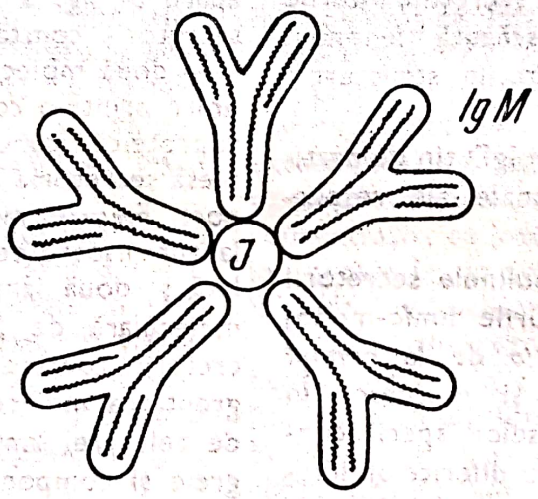



*Fig. 5 b.* — Structura imunoglobulinelor M.

legătură) — ar sta la baza facilitării transportului preferenţial spre suprafaţa mucoasei şi este legată de procesele imunitare umorale locale. O altă direcţie de migraţie a IgA secretorii ar fi spre limfoganglionii regionali (fig. 6.)

IgA secretorie intervine în apărarea antiinfecţioasă, virală şi microbiană. În apărarea antibacteriană se asociază cu mecanismele umorale nespecifice deoarece nu leagă complementul. Lipsa de legare a complementului pare a fi dovedită, cel puţin pentru etapele de activare iniţiale. Intervenţia mecanismelor alterne de activare complementară permite cuplarea IgA cu $C_3$ activ şi realizarea apărării, în special împotriva agresiunilor endotoxice.

Alte roluri îndeplinite de IgA secretorie la nivelul mucoasei genitale şi al altor structuri sînt:

— facilitarea fagocitozei monocitare prin opsonizare:

— profilaxia invaziei antigenice prin acoperirea receptorilor acestora, dimi-

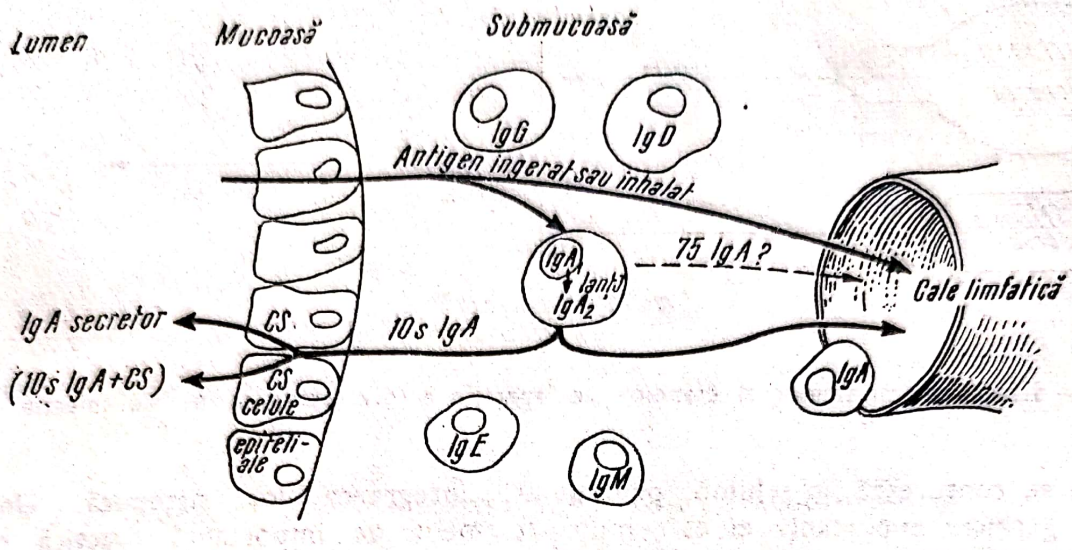



Fig. 6. — Direcțiile de migrare a imunoglobulinelor secretorii cu integrarea în reacțiile imune de apărare antiinfecțioasă la nivelul porții de intrare.

nuînd solicitarea reacțiilor imunitare, locale și sistemice.

Participarea la apărarea antiinfecțioasă virală, la nivelul structurilor mucoasei digestive, respiratorii, genitale este redată în fig. 6.

Funcționalitatea mecanismelor de apărare locală, corelarea cu sistemul imunitar general și particularitățile multiplicării virale dau o conturare diferită aspectelor clinice ale infecțiilor virale, mergînd de la procese localizate la poarta de intrare (rinovirusuri, mixovirusuri) pînă la infecții sistematice precedate de multiplicare locală (polio-, E.C.H.O. și H.E.). Concordanța mecanismelor imunitare locale cu mecanismele sistemice determină numeroasele particularități ale relațiilor dintre agresiunea virală și macroorganism, mergînd de la limitarea infecției la poarta de intrare pînă la difuzare sistemică sau la persistența la poarta de intrare, cînd se creează entitatea de purtător de germeni. Aceste noțiuni explică și particularitățile reacțiilor față de diferitele vaccinuri antivirale. (Ex.: vaccinul antipolio tip Salk determină starea de purtător la poarta de intrare în timp ce vaccinul Sabin oral creează anticorpi de secreție la poarta de intrare, prevenind colonizarea și multiplicarea virală.) Un alt aspect de mare importanță practică în apărarea antiinfecțioasă virală este reprezentat de faptul că prezența anticorpilor antivirali de tip specific în ser nu reprezintă o garanție a imunității virale, deoarece germenul infecțios poate coloniza mucoasa, putîndu-se multiplica la acest nivel. Acest fapt a fost dovedit pentru mixovirusuri și virusurile infecțiilor respiratorii. De aceea, în cadrul infecției virale vor fi luate în considerație atît mecanismele imune de la poarta de intrare, cît și mecanismele sistemice. Realizarea imunității la cele două niveluri, precum și rolul fiecăruia dintre ele, sînt legate de particularitățile patogene ale virusului, de calea de imunizare, doza folosită, adjuvantul folosit în vaccin. Apariția infecției virale pune în funcție cele două mecanisme imunitare de apărare — celular și umoral —, atît la poarta de intrare, cît și sistemic (fig. 7).

Comportamentul imunitar al mucoaselor are valențe diferite în cadrul infecțiilor bacteriene. Dacă pentru holeră este dovedită cu certitudine importanța barierei locale, dacă pentru salmonele și shigele,

50/03.

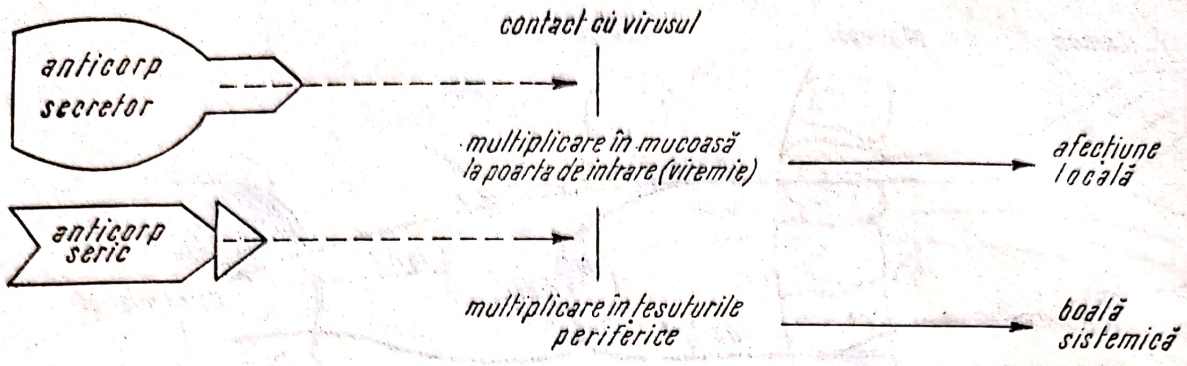



*Fig. 7.* — Schema mecanismelor și etapelor de apariție a diverselor forme de infecție virală.

aceasta se conturează, în schimb, pentru ceilalți germeni importanța ei este mult mai obscură. Comportamentul imun al mucoaselor este în corelație cu particularitățile funcționale imune, celulare și umorale, precum și cu calea de inoculare antigenică. Aceste date au fost evidențiate de particularitățile evolutive severe ale unor infecții rujeolice, la copii vaccinați parenteral, care dezvoltă complicații bronhopulmonare de tip bronhiolită, datorită lipsei anticorpilor secretori pe mucoasă (tabelul 3).

Prezentarea succintă a unor elemente de apărare antiinfecțioasă la poarta de intrare dă posibilitatea înțelegerii cuplării funcționale a reacțiilor de apărare locale și integrarea lor sistemică. Un alt element de importanță practică rezidă din înțelegerea importanței căii de administrare a diferitelor vaccinuri, a modului de preparare, a momentului administrării, a comportamentului imunobiologic al organismului, a biologiei germenului în practica vaccinării profilactice (tabelele 4 și 5).

Anomaliile de IgA secretorii se întîlnesc izolat sau în asociere cu alte anomalii imunoglobulinice în cadrul afecțiunilor cu participare imună (colagenoze, neoplazii etc.).

Cercetările făcute pe endometru dau rezultate contradictorii privind încărcarea imunoglobulinică. H. Yaneva, în 1976,

*Tabelul 3*

**Mecanismele de apărare antiinfecțioasă**

| Mecanisme | Agresiuni infecțioase | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Bacterii | | Virusuri | Micoze | *Pneumocistis* |
| | Extracelulare | Intracelulare | Intracelulare obligatorii | | |
| Limfocite B | — | — | ++ | — | — |
| Anticorpi serici | ++++ | 0 | ++ | + | ++ |
| Anticorpi de suprafață | | | | + | ++ |
| Polimorfonucleare (P.M.N.) | ++++ | 0? | 0? | ++ | 0 |
| Complement | ++ | 0 | 0 | ++ | 0 |
| Interferon | 0 | 0 | ++ | 0 | 0 |
| Limfocite T și macrofage | + | ++++ | +++ virus D.N.A. | +++ | ++ |

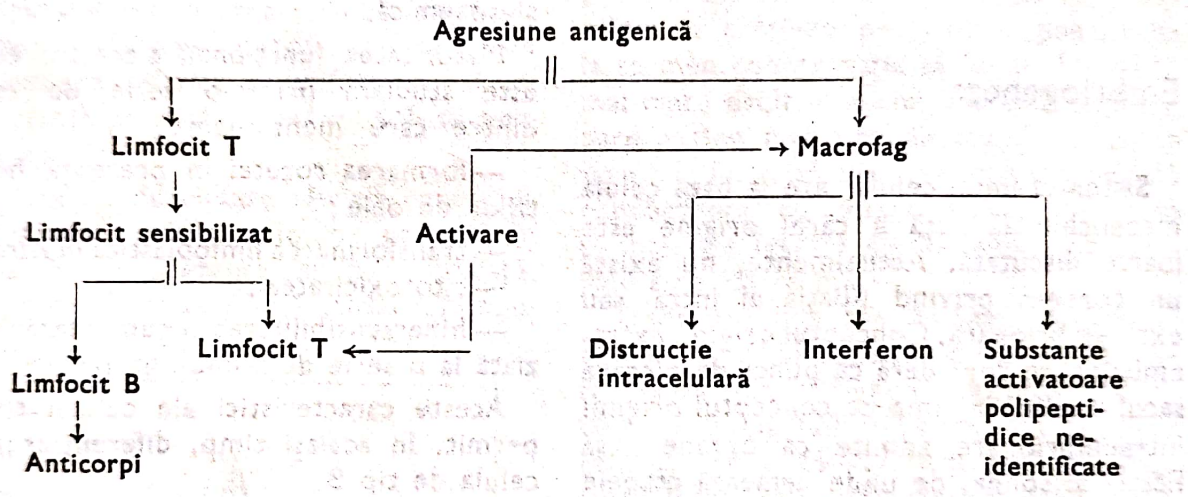
*Tabelul 4*

**Mecanismele de apărare antiinfecţioasă-antiviralã**

| Structură inunitară | Tipul virusului | | |
|---|---|---|---|
| | Pox virusuri Herpes virusuri | Enterovirusuri | Mixovirusuri |
| Limfocite T + macrofage | ++++ | 0 | ++ |
| Anticorpi serici | ± cu viremie | +++ | ++ |
| Anticorpi de suprafaţă | ? | ++++ | ++ |
| Interferon | ? local | ? | ? |

*Tabelul 5*

**Relaţiile limfocit-macrofag în apărarea antiinfecţioasă**




neagă existenţa IgA şi IgG în endometru. T. D. Tomasi (1972) susţine existenţa IgM în secreţia endometrului, analog cu prezenţa în secreţiile deversate intern. D. R. Tourville (1970) susţine secreţia de IgA la nivelul endometrului. Aceste date contradictorii fac ca înţelegerea mecanismelor imunoglobulinice secretorii la nivelul endometrului să fie confuză. La nivelul mucusului cervical se întîlnesc în schimb concentraţii apreciabile de imunoglobuline A secretorii, cu rol în procesele de apărare antiinfecţioasă; asemenea structuri proteice se mai întîlnesc şi la nivelul mucoasei vaginale. Semnificaţia practică şi importanţa lor în terapia antiinfecţioasă sînt încă departe de a fi folosite la justa lor valoare.

# 3. Mecanismele imunobiologice fetale

Comportarea imunobiologică fetală poate fi comparată cu patologia de imunodeficienţă primară a adultului, caracterizată prin:

— deficienţa mecanismelor imune celulare;

— deficienţa mecanismelor imune umorale;

— deficienţa mecanismelor fagocitare ;
— deficienţa sistemului macrofagic ;
— deficienţa sistemului complementar şi opsoninic.

Majoritatea imunodeficienţelor primare au ca etiologie agresiunile multifactoriale ce perturbă dezvoltarea ontogenetică, cu blocarea evoluţiei acesteia la nivelul diferitelor stadii. Înţelegerea mecanismelor imune fetale presupune prezentarea ontogenezei lor, corelată cu factorii de inducţie normală, precum şi cu factorii patologici ce tulbură această dezvoltare.

## Embriogeneza

Sistemul imun celular are la bază celula mezenchimală sușă a cărei origine este foarte discutată. Actualmente, nu există un consens privind filiaţia ei intra- sau extraembrionară. Conceptul originii extraembrionare consideră ca punct de plecare sacul vitelin, în timp ce conceptul originii intraembrionare admite ca organe sușă ficatul şi splina, de unde urmează etapele evolutive de colonizare medulo-hematopoietică şi timică. Colonizarea timică pare a avea loc în jurul săptămînii a VIII-a de gestaţie. După colonizare asistăm la un proces de multiplicare celulară corticală, însoţit de fenomene de citoliză şi migrare celulară medulară. De la nivelul medularei lobului timic, celulele T parcurg următoarele etape:

— colonizarea zonei paracorticale ganglionare ;
— colonizarea ariilor splenice periarteriolare ;
— pătrunderea în circulaţia limfatică şi sistemică.

Maturitatea funcţională a acestor celule este studiată printr-o serie de teste, dintre care menţionăm :

— formarea rozetei în prezenţa hematiilor de oaie ;
— transformarea limfoblastică *in vitro;*
— citotoxicitatea ;
— hipersensibilitatea tegumentară întîrziată la o serie de stimuli antigenici.

Aceste caracteristici ale celulei timice permit, în acelaşi timp, diferenţierea de celula de tip B.

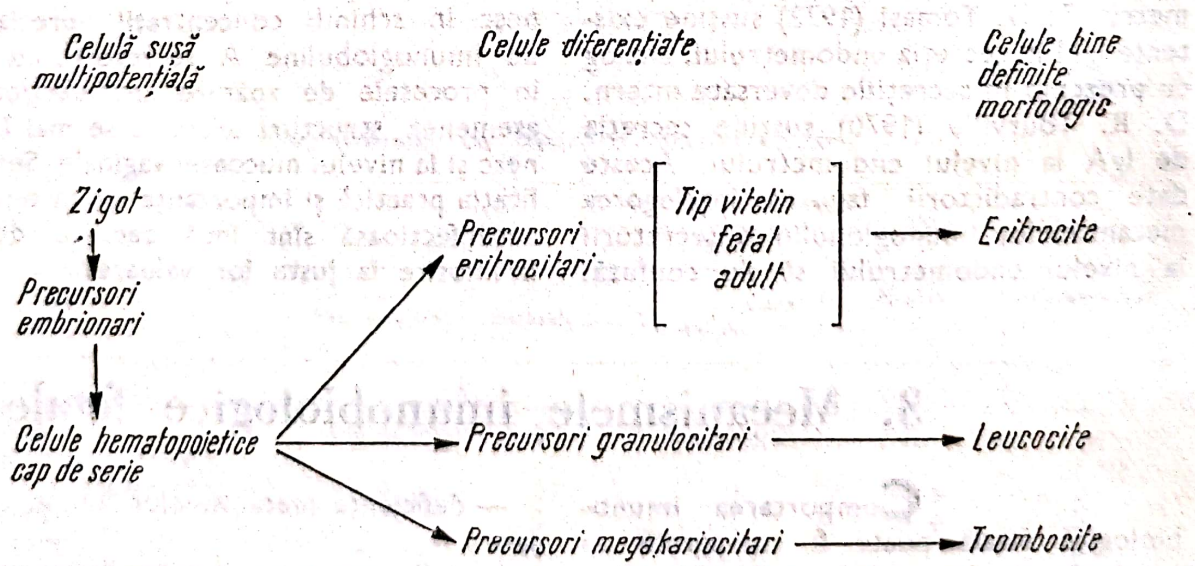



*Fig. 8.* — Schema diferenţierii hematopoietice în ontogeneză.

Scanned with OKEN Scanner

## Ontogeneza imunoglobulinică

Sinteza imunoglobulinelor fetale începe în jurul vîrstei de 10 $^1/_2$ săptămîni de gestaţie, aşa cum o atestă cercetările privind încorporarea radioactivă în structura IgM şi studiile de radioimunoelectroforeză. Sediul iniţial al sintezei pare a fi la nivelul splinei. Van Furth şi colab. detectează IgG şi IgM prin imunofluorescenţă în structurile limfoide fetale începînd din săptămîna 21. Distribuţia sanguină a limfocitelor B în sîngele fetal începînd din săptămîna a 14-a are o configuraţie asemănătoare cu a adultului. Lowton şi Cooper propun un model de diferenţiere difazică a limfocitului B cu importanţă practică. Acest model se perzintă astfel:

1. faza de dezvoltare clonală ce constă în conversia celulelor imune primare în celule B cu prezenţa Ig pe suprafaţă. Aceste celule sintetizează iniţial IgM apoi IgG, IgA etc. Stadiile de evoluţie funcţională menţionate sînt comandate genetic, fiind practic independente de stimulii antigenici exogeni;

2. faza de proliferare clonală debutează odată cu pătrunderea în circulaţie a celulelor B. În această fază stimulul antigenic exogen determină sinteza intracitoplasmatică a imunoglobulinelor.

Deşi se pare că sinteza fetală a IgG începe în săptămîna a 12-a, detectarea lor în circulaţie înaintea acestei vîrste atestă transferul placentar matern. IgG sînt prezente în cantităţi foarte mici pînă în săptămîna a 17-a, după care urmează o creştere progresivă, pentru ca la termen concentraţia să fie cu 10—15% mai mare decît la mamă. Această creştere pare a ţine mai ales de transferul de la mamă la făt şi ar avea o curbă ascendentă concordantă cu vîrsta sarcinii. Sinteza proprie de IgG în cursul vieţii intrauterine este foarte mică.

Transferul IgG are la bază mecanisme active metabolico-enzimatice. Nivelurile IgG la termen în sîngele cordonal sînt de 800-1 200 mg/100 ml sînge, în timp ce în săptămînile 26—27 concentraţiile oscilează între 250—400 mg/100 ml.

Sinteza IgM debutează în săptămîna a 11-a de dezvoltare intrauterină şi continuă la un nivel scăzut pe tot cursul evoluţiei sarcinii. Cercetarea acestei imunoglobuline prin tehnicile uzuale permite evidenţierea începînd din săptămîna a 30-a. Limitele IgM la termen diferă foarte mult de la autor la autor, în funcţie de *pattern-ul* imunologic al respectivei populaţii. Oscilaţiile admise sînt cuprinse între 1—10 mg/100 ml pentru nivelurile minime şi 20—30 mg/100 ml pentru nivelurile maxime, cu o medie cuprinsă între 10 şi 20 mg%.

Procesul de biosinteză al IgA pare a începe în săptămîna a 30-a, pentru ca detectarea serică să fie posibilă în cursul primei săptămîni după naştere. Nivelurile de 1—5 mg% prezente în sîngele cordonal

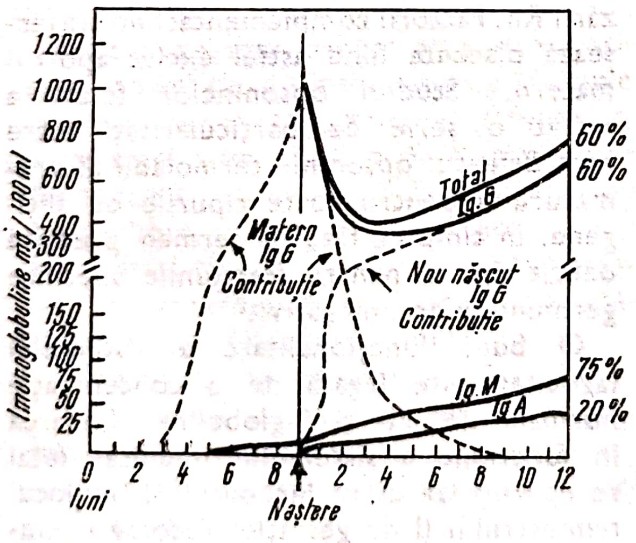



*Fig. 9.* — Evoluţia cantitativă şi calitativă a imunoglobulinelor în cursul dezvoltării intrauterine şi în primul an de viaţă (după E. R. Stiehm).

Imunoglobulinele G fetale şi neonatale sînt de provenienţă maternă. Imunoglobulinele G materne dispar din circulaţia nou-născutului la vîrsta de 9 luni, cînd mecanismele de biosinteză funcţionează normal, asigurînd desfăşurarea specifică a tuturor etapelor necesare producerii lor. Imunoglobulinele M şi A din sîngele nou-născutului par a fi sintetizate în întregime endogen, deoarece acestea nu traversează bariera placentară. 60% — din nivelul adultului; 75% — din nivelul adultului; 20% — din nivelul adultului.

Scanned with OKEN Scanner

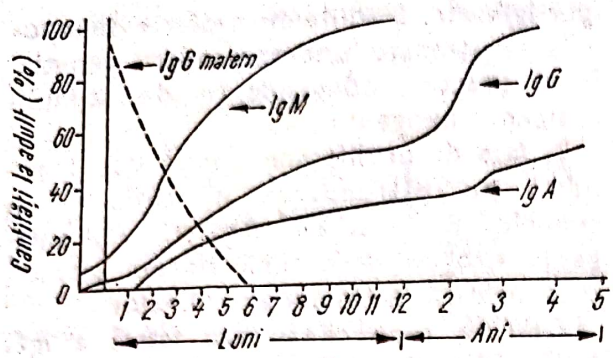



*Fig. 10.* — Concentraţia diverselor imunoglobuline la nou-născut, sugar şi copil (după Stiehm E. R.).

la naştere pledează pentru transferul lor de la mamă.

IgD şi IgE traversează foarte greu placenta, de aceea concentraţiile lor în sîngele fetal şi la nivelul cordonului sînt minime.

## Ontogeneza mecanismelor imunologice fagocitare şi macrofagice

Granulocitele au fost evidenţiate la nivelul ficatului începînd din luna a 2-a de gestaţie, iar către sfîrşitul lunii a 4-a s-a observat colonizarea măduvei hematogene de către aceste celule.

Mecanismele fagocitare fetale şi neonatale sînt deficitare fie datorită lipsei unui factor seric prezent în plasma adultului, fie datorită perturbării metabolismului în cadrul ciclului hexozomonofosfat. Aceste supoziţii sînt confirmate de cercetările efectuate de Gluck şi Silverman în 1957 şi reconfirmate de Forman şi Doiset în 1969. Cercetările efectuate de Coehn şi colab. în 1969 demonstrează că la baza imaturităţii funcţionale s-ar găsi deficitul metabolic al şuntului glucozomonofosfatic.

Evoluţia ontogenetică a mecanismelor macrofagice la om este insuficient cunoscută. Dezvoltarea tardivă şi imaturitatea funcţională a acestor mecanisme ar sta la baza proceselor inflamatorii de tip granulomatos întîlnite în cadrul infecţiilor bacteriene şi parazitare.

## Ontogeneza sistemului complementar şi opsoninic

Conturarea biosintezei complementare fetale se situează în jurul săptămînii a 8-a de gestaţie şi este evidenţiată prin producerea factorului $C_1$ — esterazoinhibitor, a factorului $C_2$—$C_4$—$C_5$, pentru ca factorul $C_3$—$C_4$ să apară în săptămînile 11—14. Sinteza iniţială a complementului nu este legată de prezenţa antigenului. Cercetarea originii acestei sinteze o situează la nivelul splinei şi colonului. Investigaţia serică face posibilă punerea în evidenţă începînd din săptămîna a 12-a. La naştere concentraţia complementului seric reprezintă 50—70% din nivelurile adultului. Concentraţiile mici ale complementului la prematur explică, între alte fenomene imunologice, comportamentul particular al acestuia în cadrul izoimunizării Rh. Factorii complementari nu traversează placenta fiind astfel exclus aportul matern. Studiul opsoninelor fetale a arătat o serie de particularităţi între care deficitul opsoninic termolabil al prematurului pentru toate tipurile de antigene, în timp ce fătul la termen prezintă deficit numai pentru fracţiunile specifice germenilor gramnegativi.

O bună funcţionalitate a sistemului fagocitar este legată de o concentraţie normală de $\alpha_2$- şi β-globuline. Intrarea în funcţiune a sistemului imunitar fetal se conturează către începutul şi mijlocul trimestrului II de gestaţie. Patologia imunitară ontogenetică stă la baza diferitelor stări de imunodeficienţă al căror cadru depăşeşte scopul lucrării.

Activitatea antigenică infecţioasă determină particularitatea răspunsului imunitar precum şi a formelor de exteriorizare a patologiei fetale şi neonatale. Cercetarea profilului imunoglobulinic, în special a

Scanned with OKEN Scanner

IgM, cu investigarea fracţiunilor antigenice specifice, are rol important în diagnosticul epidemiologic.

Patologia imunobiologică fetală este rezultanta cooperării, în grade diferite, a factorilor patologici, genetici şi peristazici cu predominanţă diferită. Acest tablou succint de prezentare a ontogenezei imune şi fagocitare permite înţelegerea particularităţilor comportamentului produsului de concepţie faţă de agresiunile multiple infecţioase, fizice şi chimice. Importanţa practică a cunoaşterii fenomenelor imunobiologice fetale în dezvoltarea lor ontogenetică se conturează din ce în ce mai mult, odată cu aprofundarea studiilor de imunologie, terapie imunologică, profilaxie imună. Cercetarea profilului imunologic al feţilor, ce au suferit diverse agresiuni infecţioase, permite evaluarea retrospectivă a tipului agresiunii, a consecinţelor acesteia, cu instituirea mijloacelor profilactice şi curative specifice fiecărui tip de agresiune.

# 4. Colonizarea bacteriană — aspecte biopatologice

Colonizarea bacteriană, virală, micotică şi parazitară diferă foarte mult de la un individ la altul, de la o arie geografică la alta, între diferite comunităţi, la acelaşi individ în diferite etape fiziologice sau patologice.

Factorii ce stau la baza acestor variaţii atît de mari ţin de interacţiunile multiple şi complicate dintre germenii patogeni şi organismul uman, în funcţie de care este dependentă starea de echilibru sau de dezechilibru, cu apariţia sau nu a unor manifestări clinice. În cadrul acestor legături de interdependenţă complexă elementele mai importante sînt:

— terenul organismului-gazdă;

— contactul anterior cu germenii patogeni;

— istoricul agresiunilor suferite de organismul-gazdă;

— natura acestor agresiuni (toxice, infecţioase, traumatice);

— masivitatea agresiunii;

— comportamentul imunoreactiv în momentul declanşării procesului patologic.

Dată fiind dificultatea delimitării precise a tuturor aspectelor de interrelaţie germeni patogeni — organism uman, pentru clinician apar numeroase obstacole, diagnostice şi terapeutice, în cadrul cărora mai importante sînt următoarele:

— dificultatea stabilirii cu certitudine a germenului patogen;

— imposibilitatea gradării participării diferitelor categorii de germeni;

— lipsa unor date certe privind interrelaţiile bacterii — virusuri — micelii;

— modificările rapide de colonizare induse de spitalizare, tratamentul antibiotic, manopere de explorare şi terapie intensivă;

— particularităţile bioreactive ale organismului femeii în sarcină şi lăuzie;

— distribuţia ubicuitară a germenilor bacterieni, parazitari, virali, fungici în mediu şi organismul uman, sănătos şi bolnav.

Datele de microbiologie şi patologie infecţioasă actuală permit a demonstra cu certitudine potenţialul patogen, pentru un număr restrîns de germeni, incluzînd în această categorie acei agenţi care, introduşi în organism în anumite cantităţi, produc totdeauna infecţia. Restul germenilor microbieni sînt etichetaţi diferit, mergînd de la potenţial patogen pînă la nepatogen,

Scanned with OKEN Scanner

| Forma de bază | Dimensiuni | Particularități morfologice | Grupări caracteristice | Exemple |
|---|---|---|---|---|
| SFERICĂ coc sau cocci | diametru 0,5-1 μ | Sferă | strugure grămezi cubice | stafilococ |
| | | Ovoide | lanțuri | streptococ |
| | | Lanceolate | diplococ încapsulat | pneumococ |
| | | Reniform | diplococ | meningococ gonococ |
| CILINDRICĂ bacili drepți | lățime 0,5-1 μ lungime 2-4 μ | după forma extremităților: -rotunjite | în general izolate | colibacil |
| | | -efilate | în general izolate | bacil fuziform |
| | | -drepte (pătrate) | izolate lanțuri | b. perifringens b. antracis |
| | | -umflate | palisadă | b. difteric |
| | 0,3-0,4 μ / 0,8-1 μ | forme scurte: cocobacili fine | izolate | pasteurella brucella |
| | 0,8-1,5 μ / 1-2 μ | rotunjite | diplobacili | moraxella |
| curbați | 0,4 μ pe 3,5 μ | o singură curbură bacil „în virgulă" | | vibrion |
| | 0,4 μ pe 10-20 μ | mai multe curburi | | spirili |
| ramificați | 0,5-1 μ pe 5-15 μ | | | actinomicete |
| HELICOIDALĂ | 0,1 μ pe 10-20 μ | | | leptospire |
| | 0,2 μ pe 10-20 sau mai mult | | | treponemă |

Fig. 11. — Aspecte generale de bacteriologie a infecțiilor obstetricale (după M.L. Loiseau-Modleau).

bineînțeles etichetarea fiind corelată cu un echilibru biologic normal.

Ființele vii, din momentul nașterii, trăiesc într-o biosferă microbiană de compoziție foarte eterogenă, ce suferă modificări continue în funcție de factorii geografici, sociali, economici, cultural-educativi, terapeutici. Astfel, toate ființele vii, inclusiv omul, prezintă teritorii de colonizare microbiană diferită, mergînd de la zone sterile pînă la arii foarte bogat colonizate. Cunoașterea gradului de colonizare a diferitelor arii ale organismului uman, a variabilității acestei colonizări, a factorilor ce o influențează, permite clinicianului, ca în colaborare strînsă cu microbiologul, să evalueze, cu un indice variabil de aproximație, germenii patogeni incriminați.

Investigația microbiologică nu poate fi corect făcută fără indicațiile furnizate de clinician care caută să stabilească, în cadrul evoluției particularităților procesului infecțios, comportamentul sub terapie, concordanța cu datele bacteriologice.

Recoltarea, transportul, însămînțarea, izolarea corectă și toate celelalte etape reprezintă factori de mare importanță

în practica patologiei infecţioase şi bacteriologice. Un obstacol greu surmontabil, atît pentru clinician, cît şi pentru bacteriolog este reprezentat de diferenţierea potenţialului patogen al unor germeni care normal nu sînt patogeni, dar în anumite condiţii de imunosupresie pot căpăta aceste calităţi. O serie de germeni, ca *B. subtilis*, în condiţii de imunosupresie dau naştere la infecţii oculare sau cu alte localizări, în timp ce în procesele normale de cicatrizare, el apare ca un germen de colonizare normală, pare-se chiar cu rol în modelarea acestora. O prezentare succintă a colonizării bacteriene candidozice, virale, parazitare, în regiunile cele mai septice, dă o imagine orientativă asupra multitudinii posibilităţilor de autoinfecţie. În acelaşi timp menţionăm că această enumerare succintă urmăreşte să furnizeze informaţii generale.

## Aspecte de colonizare bacteriană umană

Flora bucală este o floră în compoziţia căreia intră bacterii, virusuri, micelii. Germenii cei mai numeroşi din cadrul florei bucale sînt reprezentaţi de bacteriile anaerobe. Flora anaerobă bucală cuprinde:

— *Bacteroides melaninogenicus* şi *oralis;*
— lactobacili;
— spirochete;
— fuzobacterii;
— veillonele;

**Flora anaerobă bucală** cuprinde:

— *Neisseria catharralis, flava, sicca;*
— stafilococi;
— streptococi orali, predominant viridans, mai rar din grupa B; coliformii lipsesc în general din flora bucală.

**Flora colică.** Încărcarea microbiană la nivelul colonului este de proporţiile $10^{10}$—$10^{14}$ pe gram de materii fecale. Raportul anaerobi/aerobi este de 10/1 şi ţine de vîrstă, patologie intestinală, repartiţie geografică etc. Germenii anaerobi colici fac parte din grupele:

— *Bacteroides;*
— *Eubacterium;*
— *Propriobacterium;*
— *Lactobacillus, Bifidobacillus;*
— fuzobacterii;
— *Clostridium perfringens* (prezent în cantitate mică);
— veilonelle, prezente constant.

Flora aerobă:

— *Escherichia coli*, ce apare în concentraţii de $10^4$—$10^8$, în funcţie de particularităţile etnice ale populaţiei, alimentaţie, igienă etc.;

— proteusul şi pseudomonasul lipsesc la 50% din populaţia cu floră intestinală normală.

Aceste date arată că fiecare individ are anumite particularităţi structurale ale florei microbiene intestinale ce ţin de alimentaţie, tranzit, contaminare, patologie infecţioasă, imunoglobuline de secreţie etc. Studiul florei microbiene intestinale a unei populaţii dintr-o unitate spitalicească arată o încărcătură variabilă de *E. coli*, proteus, pseudomonas. Aceste date atestă particularităţile specifice ale diferiţilor indivizi dintr-o colectivitate.

**Aparatul respirator.** Sediile cele mai poluate microbian sînt reprezentate prin rinofaringe şi amigdale. Germenii de colonizare sînt reprezentaţi de:

*Aerobi:*
streptococi
stafilococi — auriu, *epidermis, pneumoniae*
*Haemophilus*
*Neisseria*
*Corynebacterium*
enterobacteriacee

*Anaerobi:*
*Bacteroides*
streptococi anaerobi
lactobacili
fuzobacterii
*Candida*

Scanned with OKEN Scanner

*Entamoeba gingivalis*
virusuri.

**Aparatul genito-urinar**

a) *Organele genitale externe* au o bogată colonizare bacteriană, asemănătoare cu a tegumentelor, diferenţa constînd în particularităţile morfofiziologice şi biochimice ale acestor zone precum şi în incidenţa crescută a colonizării veneriene. Germenii cei mai frecvent întîlniţi sînt:

stafilococul — *epidermis* şi *viridans*
streptococi
peptostreptococi
corinbacterii
micobacterii
enterobacteriacee
fuzobacterii
micoplasme
*Candida*
virusuri.

b) *Colonizarea vaginală*. Microflora vaginală este dominată de la pubertate şi pînă la menopauză de lactobacil (B. Döderlein) sau cum este denumit frecvent, actualmente, *Lactobacillus acidophilus*. În restul perioadelor evolutive, de la naştere pînă la pubertate şi după menopauză, flora vaginală este asemănătoare celei tegumentare. Cu tot rolul de dispecer al florei vaginale, în cadrul căreia *lactobacillus acidophilus* joacă rol dominant în perioada adultă, investigaţia bacteriologică corect efectuată, la femei complet sănătoase, evidenţiază numeroşi alţi germeni cum ar fi:

stafilococcus aureus, *epidermis*, *viridans*
streptococi,
peptostreptococi, streptococi B
enterobacteriacee
neisserii negonococice
corinebacterii
actinomicete
*Mimae*
*Haemophilus vaginalis*
clostridii
micoplasme
*Candida albicans*
*Trichomonas*

Germenii infecţiilor din regiunea vulvo-vagino-perineală la femeie sînt reprezentaţi de:

*a)* germenii infecţiilor nespecifice:
*Haemophilus vaginalis*
*Vibrio-foetus*
listerii etc.
*b)* germenii infecţiilor veneriene;
*c)* germenii infecţiilor banale (postabortum, postpartum) reprezentaţi de flora aerobă şi anaerobă patogenă.

**Colonizarea uretrală.** Această regiune anatomică prezintă o încărcare microbiană mare, în special la nivelul treimii externe şi perimeatic. În această regiune topografică pot fi individualizaţi numeroşi germeni, chiar în stare de perfectă sănătate, cum ar fi:

stafilococi coagulazopozitivi şi negativi
neisserii
streptococi aerobi şi anaerobi
corinebacterii
micobacterii
germeni gram negativi
micoplasme
*Candida*
*Trichomonas*
*Listeria*.

Această colonizare stă la baza diverselor manifestări uretro-vezicale şi vulvo-vaginale. Ariile genito-urinare, considerate de obicei sterile, sînt deseori colonizate bacterian fără să ducă totdeauna la apariţia unei infecţii clinice. Aceste arii, cum ar fi colul uterin, vezica şi ureterele pot fi contaminate prin diverse manopere de explorare sau terapeutice sau cu ocazia procesului abortiv sau de parturiţie. Germenii ce colonizează ariile potenţial neinfectate — colul şi cavitatea uterină în cadrul aparatului genital feminin — sînt: aerobii grampozitivi şi negativi, anaerobii grampozitivi şi negativi, micoplasmele. Pentru tractul reno-uretero-vezical, agenţii mai frecvent întîlniţi sînt: colibacilul, proteusul, pseudomonas, klebsiela, enterobacter, mai rar enterococii sau micobacteriile tuberculoase. După prezentarea

Scanned with OKEN Scanner

succintă a bogăţiei colonizării microbiene, a modificărilor determinate de diferiţi factori de mediu, în organismul-gazdă, imaginea interrelaţiilor germeni patogeni-macroorganism capătă o infinitate de nuanţe a căror definire presupune coroborarea permanentă a numeroaselor pîrghii ce le pot influenţa.

Pentru clinicianul obstetrician-ginecolog se va contura conceptul potrivit căruia nu există o infecţie puerperală ci un conglomerat de patologie infecţioasă etichetat generic ca infecţii legate de graviditate, ce stau la baza diferitelor tablouri de complicaţii septice întîlnite în practica obstetricală. Infecţia în obstetrică rezultă din modificarea echilibrului dinamic dintre flora de colonizare şi organismul matern. Această modificare duce la diverse aspecte clinico-patologice a căror conturare ţine de particularităţile reactive loco-regionale şi sistemice, particularităţile agresiunii infecţioase (bogăţie, virulenţă, poartă de intrare), particularităţile şi momentul intervenţiei terapeutice. Înţelegerea diversităţii aspectelor infecţiei obstetricale presupune o compartimentare schematică fiziopatologică cu admiterea tuturor inconvenientelor ce rezultă din această sistematizare.

# 5. Noţiuni generale de biologie celulară şi dezvoltare umană

Conceptul de biologie umană presupune ca zigotul să-şi dezvolte în condiţii optime proprietăţile de creştere, înmulţire şi diferenţiere conform codului genetic.

Procesul de dezvoltare cuprinde procesele de creştere, înmulţire şi diferenţiere.

De la fecundaţie pînă la naştere, zigotul parcurge un voiaj periculos în obscuritatea abdomenului matern, suferind multiple procese de creştere şi diferenţiere ce au ca rezultantă trecerea de la celula unică, rezultată din amfimixie, la organismul viabil ce conţine peste 200 000 000 000 celule.

La trei săptămîni de la fecundaţie cordul fetal începe să bată, tiroida începe să funcţioneze, fixînd iodul. Mişcările respiratorii apar la aproximativ 12 săptămîni. Continuitatea biologică materno-fetală şi independenţa fetală, creată prin instalarea autonomiei neuro-endocrine, metabolice, de diferenţiere sexuală pot fi influenţate de diverşi factori patologici, genetici sau de peristază.

Între factorii de peristază un rol important îl joacă infecţiile, radiaţiile, alimentaţia. Dacă embriogeneza are la bază traducerea expresiei genetice, expresia fenotipică este fundamentată pe factori alimentari, psihogeni etc.

Creşterea şi dezvoltarea biologică presupun patru procese fundamentale:

— formarea de noi celule;
— migrarea celulară;
— diferenţierea celulară;
— dispariţia celulelor cu viabilitate compromisă.

Din momentul concepţiei începe un proces vast de dezvoltare morfologică şi diferenţiere funcţională cu evoluţie diferită pentru fiecare structură (de exemplu celulele hepatice se diferenţiază morfologic precoce dar se maturează funcţional lent). Celulele cu indice mare de proliferare prezintă un grad mai mic de diferenţiere decît cele cu diviziune lentă.

Scanned with OKEN Scanner

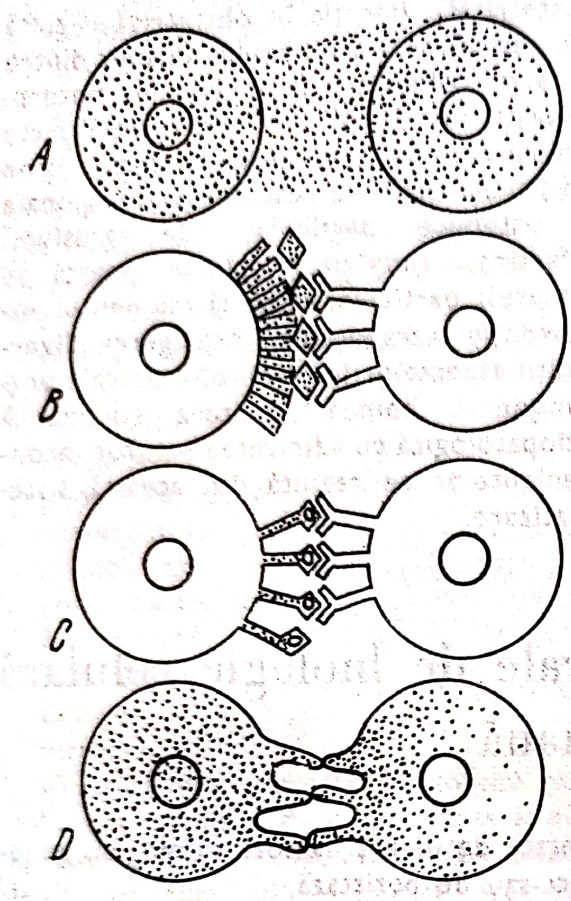



*Fig. 12.* — Mecanismele ipotetice de inducție și diferențiere celulară.

*A*—schimbul intercelular prin procese de difuziune; *B*—mecanismele matriceale de suprafață; *C*—fenomenele de la nivelul membranei; *D*—procesele de diferențiere în cadrul joncțiunilor intercelulare.

O caracteristică a mamiferelor este labilitatea crescîndă biochimică pe scara evolutivă. În cursul proceselor de dezvoltare și diferențiere asistăm la o serie de fenomene de amenajări arhitectonice, citologice, la apariția de noi proteine enzimatice, de cofactori, la derepresia unor mecanisme funcționale etc.

Specificitatea funcțională a celulelor controlată genetic, reglată hormonal și prin eliberarea de proteine specifice reprezintă pîrghiile de bază ale creșterii și diferențierii celulare, oglindite structural prin fenomenele de membrană și, biochimic, prin modificările enzimatice

Un exemplu al complexității proceselor de dezvoltare este reprezentat de dezvol-

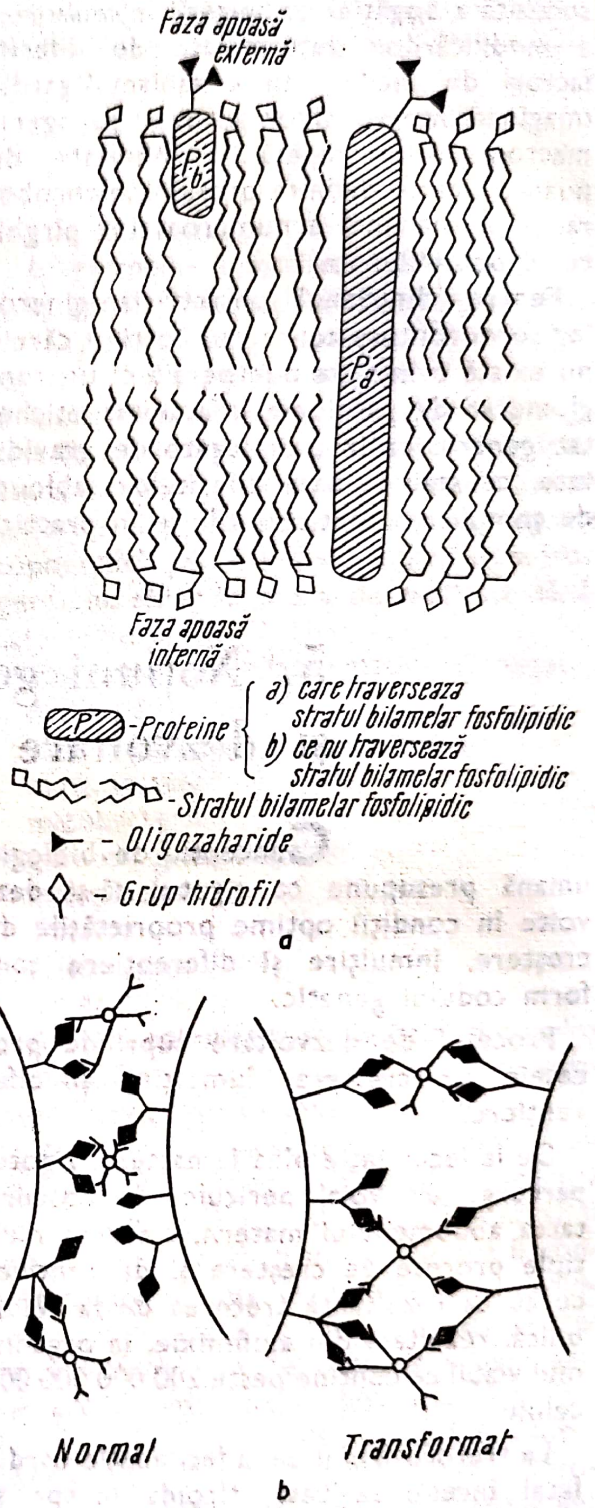



*Fig. 13.* — Fenomenele de membrană în cursul diferențierii (după D. R. Berlin și colab.).

*a*—reprezentarea structurală a membranei; *b*—creșterea aglutinării celulelor cu modificări de membrană determinate de lecitină. Densitatea locală a punților de lecitină la nivelul contactului între celulele adiacente este responsabilă de creșterea aglutinării în celulele transformate. Numărul situsurilor transportoare rămîne egal la cele 2 categorii de celule, iar receptorii celulelor netransformate sînt agregați de lecitinele tetravalente.

Scanned with OKEN Scanner

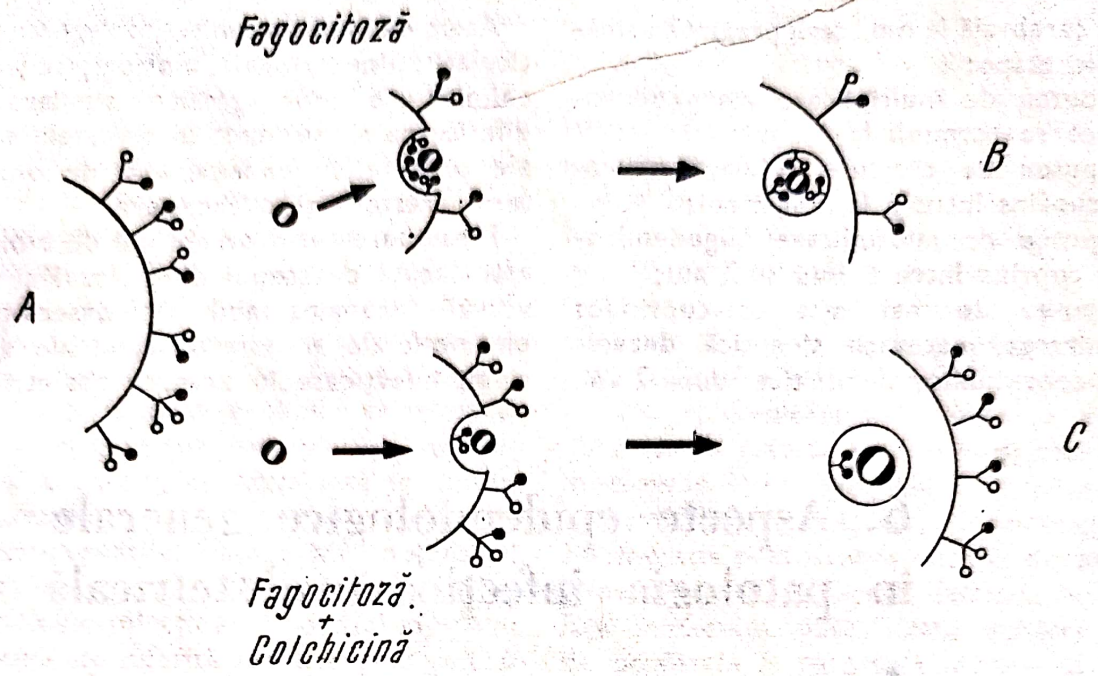



*Fig. 14.* — Modificarea receptorilor lecitinici la nivelul polimorfonuclearelor în cursul fagocitozei (după R.D. Berlin, J. Olivier, V.E. Ukenate, H.H. Yin).

**Receptorii lecitinici înainte de fagocitoză sînt distribuiţi aleator. (A) Fagocitoza conduce la reducerea marcată a receptorilor pentru lecitină şi aglutinine. (B) Deplasarea selectivă a receptorilor pe suprafaţa de membrană. (C) Abolirea deplasării selective în prezenţa colchicinei şi vinblastinei.**

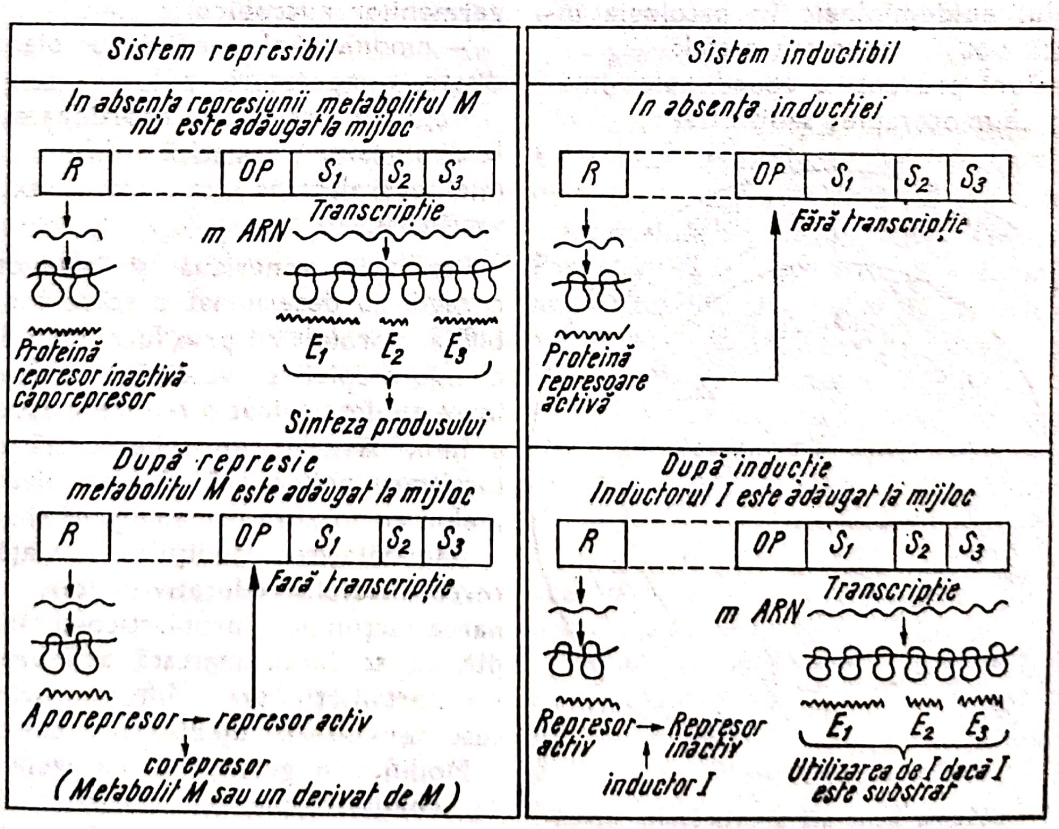



*Fig. 15.* — Mecanismele genetice moleculare de transcripţie şi diferenţiere (după Jacob şi Monod).

Scanned with OKEN Scanner

tarea cerebrală la om, care prezintă următoarele etape:

— puseu de multiplicare mare neuronală ce se termină la 6 luni;

— puseu de creștere celulară neuronală cuprins între 6 luni și 2 ani;

— puseu de multiplicare oligodendroglială cuprins între 6 luni și 2 ani;

— puseu de maturație ce cuprinde: mielinizarea, maturația sinaptică, dezvoltarea conexiunilor dendritice, după 2 ani.

Acest exemplu permite înțelegerea particularităților lezionale, morfologice și biochimice ale unor agresiuni similare sau diferite ce au survenit în diversele etape ale proceselor fundamentale de dezvoltare, creștere și diferențiere.

Prezentarea acestor noțiuni de biologie este făcută cu scopul de a dezvălui universul incomensurabil al consecințelor embrio-fetale și postneonatale ale agresiunii infecțioase în practica obstetricală.

# 6. Aspecte epidemiologice generale în patologia infecțioasă obstetricală

Analiza epidemiologică a diferitelor boli cu etiologie infecțioasă arată aspecte diverse, mergînd de la creștere și recurență pînă la eradicare. Cauzele ce au contribuit la schimbarea profilului epidemiologic în patologia infecțioasă pot fi rezumate astfel:

— acțiuni preventive coordonate: imunizare; chimioterapie; sanitarizare;

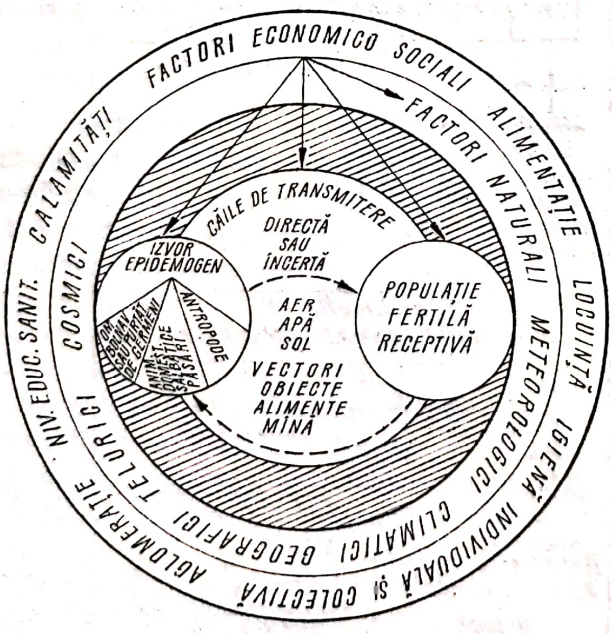



*Fig. 16.* — Schema generală a procesului epidemic.

— creșterea nivelului socio-economic și cultural;

— modificarea comportamentului imun al populației;

— modificarea structural-genetică a germenilor microbieni;

— modificări ale mediului ambiant (umiditate, temperatură, poluare etc.).

Acțiunile preventive coordonate au dus la diminuarea dramatică a difteriei, poliomielitei și altor boli, ca urmare a extinderii vaccinării.

Profilaxia venerianã și chimioterapia corectă au determinat o scădere apreciabilă a morbidității prin lues. Introducerea chimioterapiei și vaccinării antituberculoase au determinat o reducere apreciabilă a îmbolnăvirilor de tuberculoză atît cu localizare pulmonară, cît mai ales a formelor cu localizare meningiană și seroasă.

Îmbunătățirea condițiilor de viață, creșterea nivelului educativ-sanitar, coordonarea acțiunilor profilactico-curative au dus la scăderea marcată a morbidității și mortalității prin difterie, scarlatină, tuse convulsivă, rujeolă, tuberculoză.

Modificările germenilor patogeni induse de chimioterapie fac să apară aspecte noi de patologie infecțioasă cum ar fi

Scanned with OKEN Scanner

infecțiile stafilococice rezistente la antibiotice, infecțiile cu gramnegativi și cu anaerobi. Modificarea antigenicității microbiene și virale cu alterarea interrelațiilor normale gazdă-parazit determină aspecte noi de patologie infecțioasă, cu extensibilitate și repercusiuni diferite și insuficient studiate. Aceste afirmații, ilustrate de epidemiile cu diferite tipuri de virus gripal, conjunctivită hemoragică (boala Apolo) și *Shigella disenteriae (S. shigae)*, cu aspecte clinice particulare, atestă veridicitatea variabilității antigenice și a patologiei infecțioase în condițiile actuale.

Particularitățile imune ale populației explică caracterul ciclic al îmbolnăvirilor de etiologie infecțioasă, existînd afecțiuni cu ciclicitate diferită între 1 și 3 ani și 5—10 ani. În cadrul afecțiunilor cu evoluție ciclică menționăm tusea convulsivă, parotidita epidemică, infecțiile cu virusuri ECHO, epidemiile cu Coxsackie $A_{16}$, epidemiile gripale, infecțiile micoplasmice etc. Incidența sezonieră și corelația cu modificările de mediu ambiant țin mai ales de particularitățile bio-evolutive ale germenilor patogeni, ale vectorului, precum și de extensia și eficacitatea măsurilor igienico-antiepidemice. Aceste precizări sînt foarte utile în înțelegerea particularităților măsurilor antiepidemice, cu adoptarea unor criterii diferențiate în funcție de specificul unității, de particularitățile populației, de incidența epidemiologică a diverselor afecțiuni în colectivitățile aferente unității etc. În cadrul acestei succinte prezentări, patologia infecțioasă în practica obstetricală trebuie interpretată diferențiat, în funcție de multiplele coordonate ce contribuie la echilibrul biologic gestațional.

Abordarea etiopatogeniei, profilaxiei și a normelor curativo-antiepidemice presupune parcurgerea unei serii de etape:

— epidemiologice;
— igienico-sanitare;
— clinice;
— bio-paraclinice;
— investigații specifice obstetricale;
— dispensarizare corectă, cu evaluarea retrospectivă a etapelor pre- și postpubertare.

Aceste considerații generale, în coroborare cu datele de epidemiologie a infecțiilor obstetricale și neonatale, permit formarea unei imagini reale a ponderii agresiunilor infecțioase în patologia pre- și perinatală. Astfel, privind din punct de vedere epidemiologic, extinderea vaccinării femeii gravide cu ocazia deplasărilor în diverse zone geografice cu potențial epidemic diferit, creșterea comunicațiilor, aglomerația și creșterea riscului de contaminare legate de acești factori, pun în fața medicului obstetrician aspecte noi de profilaxie și patologie menite să prevină consecințele embrio-fetale și neonatale ale diverselor infecții, precum și să fixeze conduita corespunzătoare realizării unei profilaxii științifice materno-fetale.

Agresiunea infecțioasă fetală poate avea următoarele porți de intrare:

— placentară;
— amniotică.

Riscul infecțios ține de funcționalitatea barierelor imunobiologice materne, precum și de comportamentul barierei placentare și de răspunsul imunobiologic fetal. Particularitățile invazive și patogene ale agentului infecțios joacă de asemenea un rol important în determinismul lezional. Putem da ca exemplu infecțiile localizate cu rinovirusuri, virusuri gripale, care afectează foarte rar fătul, ele rămînînd cel mai adesea localizate la nivelul porții de intrare respiratorii, în timp ce infecțiile generalizate ca: rubeola, rujeola, varicela, toxoplasmoza etc. afectează mult mai frecvent fătul.

Experiența imunologică a gazdei joacă un rol foarte important în evoluția infecțiilor. În caz de reinfecție, aceasta are o desfășurare mult mai atenuată fiind, adesea, localizată la poarta de intrare, astfel încît riscul fetal este mult diminuat.

Scanned with OKEN Scanner

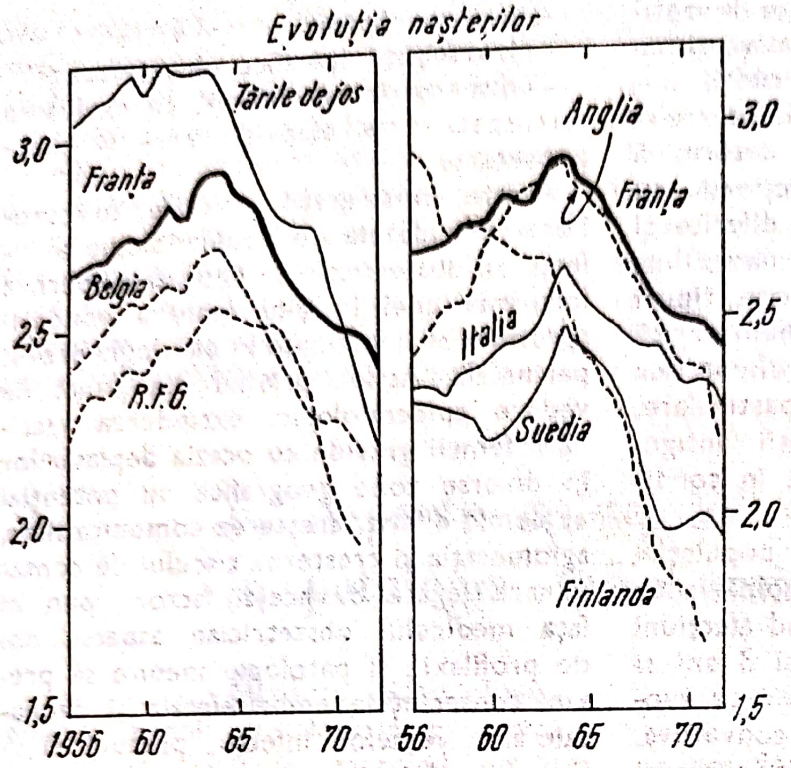



*Fig. 17. — Graficul evoluției natalității în cîteva țări vest-europene: se evidențiază importanța măsurilor de asistență profilactică și curativă în contextul fluctuațiilor natalității (raport I.N.E.D., 1972, publicat în J. de Gyn. Obst. et Biol. de la Reprod. Humaine, 1975, 4, 326).*

| Anul | Numărul nașterilor înregistrate | Nivelul brut de natalitate la ‰ locuitori |
|---|---|---|
| 1964 | 874 000 | 18,1 |
| 1965 | 862 000 | 17,7 |
| 1966 | 860 000 | 17,5 |
| 1967 | 837 000 | 16,9 |
| 1968 | 833 000 | 16,7 |
| 1969 | 839 000 | 16,7 |
| 1970 | 848 000 | 16,7 |
| 1971 | 879 000 | 17,1 |
| 1972 | 875 000 | 16,9 |
| 1973 | 855 000 | 16,4 |

Un element de mare importanță, izvorît din practica vaccinării antivariolice, este demonstrarea nocivității minime a revaccinărilor cu virus viu atenuat, ce poate fi comparată cu o reinfecție, în care mobilizarea limfocitelor T de memorie limitează, cel mai adesea, procesul la poarta de intrare. O preocupare deosebită în studiul infecțiilor perinatale o reprezintă infecțiile latente de tip toxoplasmoză, herpes, varicelă, citomegalovirusuri, adenovirusuri, care prezintă anumite particularități patogene evidențiabile mai ales în stări de imunosupresie și în cursul sarcinii, prin reactivare clinică și bacteriologică, cu apariția unor leziuni locale la nivelul ganglionilor regionali sau sistemice (toxoplasmoză, herpes, citomegalovirusuri). Influența agresiunii infecțioase asupra sarcinii se poate exercita fie direct, fie prin modificările hemodinamicii uteroplacentare, fie prin efectele exercitate asupra funcționalității unității feto-placentare de febră, anoxie și acidoza maternă.

Un paradox al patologiei infecțioase obstetricale este reprezentat de apariția unor leziuni embrio-fetale severe în infecțiile virale, bacteriene și parazitare benigne și cronice și de lipsa de acțiune teratogenă a infecțiilor acute care determină fie întreruperea sarcinii, fie evoluția normală a acesteia.

Efectele patogene embrio-fetale determinate de infecția apărută în gestație constau în:

— embriopatii (rubeolă, citomegalvirusuri);

— leziuni congenitale (sifilis, toxoplasmoză);

— septicemii (herpes, zona).

Ceilalți agenți virali (rujeolă, parotidită epidemică, varicelă, hepatita A și B, poliomielită, coriomeningită limfocitară benignă, gripă), deși incriminați în diferite moduri ca embrio-feto-terato-patogeni, nu sînt încă dovediți cert. Un aspect foarte disputat, care tinde să se contureze, este reprezentat de infecțiile septicemice, transamniotice și transplacentare care ocupă un loc din ce în ce mai important în literatura de specialitate din ultimii ani, cu posibilitate de contaminare mai ales prin

Scanned with OKEN Scanner

alterarea polului inferior al oului. În acest cadru sînt incluse infecțiile: gonococică, listeriană, herpetică, citomegalovirusuri (C.M.V.) și cu *Chlamidia trachomatis*.

Infecțiile bacteriene determină 3—15% decese fetale tardive și 10—20% mortalitate neonatală (după Clarieaux, 1958, citat de Davies, 1971).

O statistică cehoslovacă din 1965 dă 1,8% mortalitate prenatală și 1,5% mortalitate postnatală prin infecție bacteriană (citat după Prud'Homme).

Olding, în 1966, într-un studiu pe 4 ani, efectuat la Upsala, în Suedia, evidențiază prezența anatomopatologică și bacteriologică a infecției în 9% din cazurile de copii decedați în greutate de peste 1 000 g (născuți morți sau decedați în primele 3 zile după naștere) (citat de Balabriga).

Balabriga, în 1964, pe 310 necropsii de prematuri, susține că infecția reprezintă cauza primară a decesului la acești copii. În tabelul de mai jos, reprodus după autorul menționat, sînt reliefate concluziile sale.

*Raportul între infecție și decesele peri-neonatale* (după Balabriga)

| Infecția reprezintă cauza primară a decesului în: | |
|---|---|
| 3 cazuri din 91 decedați în prima zi | — 3,2% |
| 5 cazuri din 52 decedați în a doua zi | — 9,6% |
| 6 cazuri din 55 decedați în a treia zi | — 10,9% |
| 26 de cazuri din 51 decedați între a 5-a și a 10-a zi | — 50,9% |
| 41 de cazuri din 61 decedați după 10 zile | — 67,1% |

Statisticile americane, efectuate de Eichoff și colab., Mac Cracken și colab., dau o proporție a septicemiei neonatale de 1—5‰, cu o mortalitate între 40 și 80%.

Statistici mai recente, ale acelorași autori (citați după Davies) arată că extensia folosirii antibioticelor în loc să ducă la scăderea infecțiilor neonatale determină o creștere a incidenței și gravității acestora.

Conduita ce rezultă din experiența diferitelor țări europene și anglo-americane susține importanța fundamentală a măsurilor igienico-epidemiologice din secțiile obstetricale și neonatale și mai ales din cadrul secțiilor de terapie intensivă, subliniind, în același timp, particularitățile terapiei antibiotice la nou-născut, care trebuie să fie precoce, complexă și susținută.

Contaminarea infecțioasă antenatală se poate realiza pe cale amnio-placentară cu punct de plecare în endometru sau canalul cervical și hemato-placentar. În privința contaminării amniotice (care se delimitează începînd din 1952, odată cu lucrările lui Morrison, Overbah, Olding, S. Sarrut), localizarea preferențială a leziunii inflamatorii la nivelul inserției cordonului ombilical, precum și rolul jucat de meconiu și acidoză în determinismul morfolezional, reprezintă criteriile de demonstrare a acestei porți de intrare. Un element de mare dezbatere între morfopatologi, neonatologi și bacteriologi este reprezentat de pneumonia congenitală ce apare în literatură ca fiind de următoarele etiologii: bacteriană, hipoxică, multificatorială; în susținerea etiologiei infecțioase transamniotice sînt aduse o serie de argumente, în special de autorii francezi, care o încadrează în categoria afecțiunilor asemănătoare infecțiilor bronho-pneumonice.

Noye, Blanc și Davies arată că, în etapa actuală, infecția amniotică îmbracă contururi diferite, în funcție de evoluția cunoștințelor de fiziopatologie, discutîndu-se tot mai mult posibilitatea declanșării prin factori de stres, care prin mobilizarea sistemelor simpato-corticosuprarenale fetale antrenează declanșarea prematură a travaliului cu naștere prematură, cu apariția leziunilor incipiente inflamatorii intrauterine, în perioada neonatală, îmbrăcînd variate forme morfopatologice severe. Cu alte cuvinte, ar fi vorba despre agresiuni incipiente cu etiologie infecțioasă, a căror conturare morfopatologică și clinică întîrzie datorită declanșării premature a travaliului, evoluția

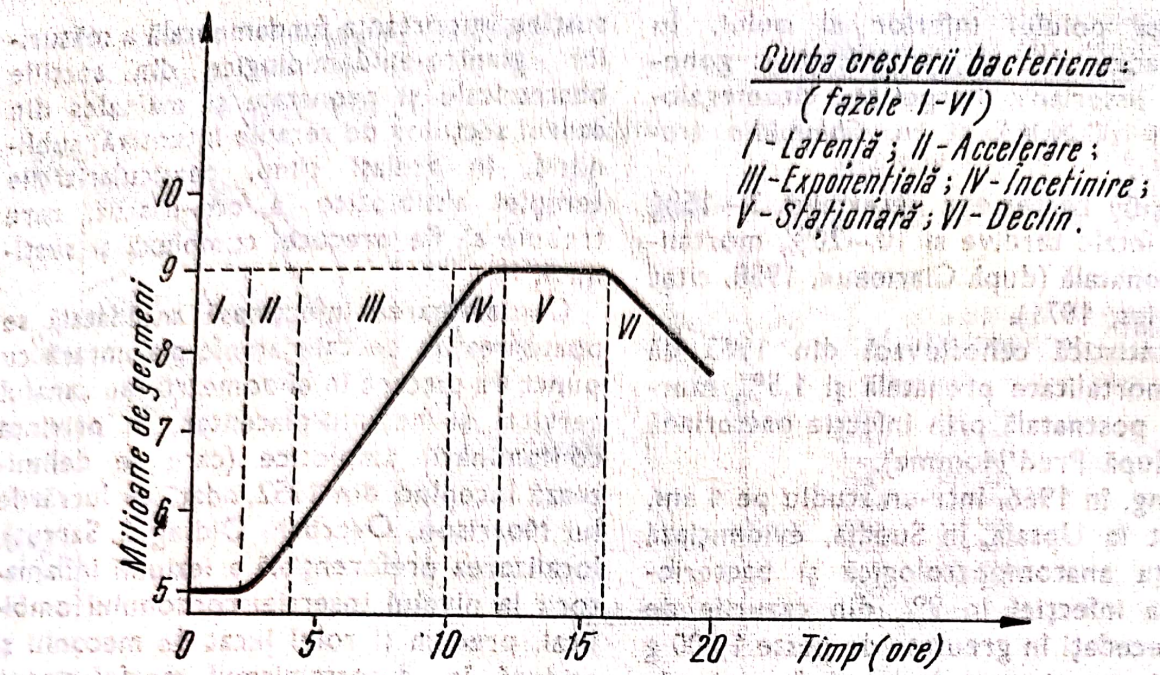



*Fig. 18.* — Curba creșterii bacteriene.

lor desfășurîndu-se în perioada neonatală precoce, sub aspectul sindromului de insuficiență respiratorie.

Infecțiile perinatale țin de contaminarea microbiană cervico-vaginală care diferă foarte mult de la o populație la alta, de la o gravidă la alta, în funcție de condițiile social-economice și culturale, tratamente anterioare, particularități de dispensarizare, factori climato-geografici, echilibru imunologic etc.

Gosselin (citat de Gillot și Bodin) arată că infecția amniotică este inevitabilă la 6 ore de la ruperea membranelor. Tyler și Albes arată că leziunile cordonale sînt foarte frecvente după 24 de ore de la ruperea membranelor. Incidența și gravitatea infecției intranatale se conturează diferit, în funcție de particularitățile florei, evoluția travaliului, durata intervalului de la ruperea de membrane pînă la naștere, măsurile igienico-antiepidemice adoptate. Infecțiile postnatale sînt determinate mai ales de circuitele de manipulări necorespunzătoare, cu instrumentar sterilizat necorespunzător, de purtători de germeni, mobilier, lenjerie, aer. Germenii bacterieni ce determină diferite infecții neonatale au suferit o serie de modificări de-a lungul timpului, conturate mai ales odată cu extinderea folosirii antibioticelor. Astfel, de la infecția clasică cu streptococ hemolitic din grupa A s-a ajuns la infecția cu stafilococi gramnegativi, streptococ B, rickettsii, *Mycoplasma*, *Candida*, *Chlamidaceae* (tabel 6).

*Tabelul 6*

**Varietăți metabolice ale bacteriilor în funcție de acceptorul final de electroni**

| Tip metabolic | Acceptor final de electroni | | |
|---|---|---|---|
| | Oxigen din aer | Nitrați | Compus organic |
| | respirator aerob | respirator anaerob | fermentativ |
| Aerobe | | | |
| -denitrificatoare | + | + | — |
| -nedenitrificatoare | + | — | — |
| Anaerobe strict | | | |
| Aero-anaerobe | | | |
| — facultativ capabile să utilizeze oxigenul | + | + sau — | + |
| — aerotolerante | — | — | + |

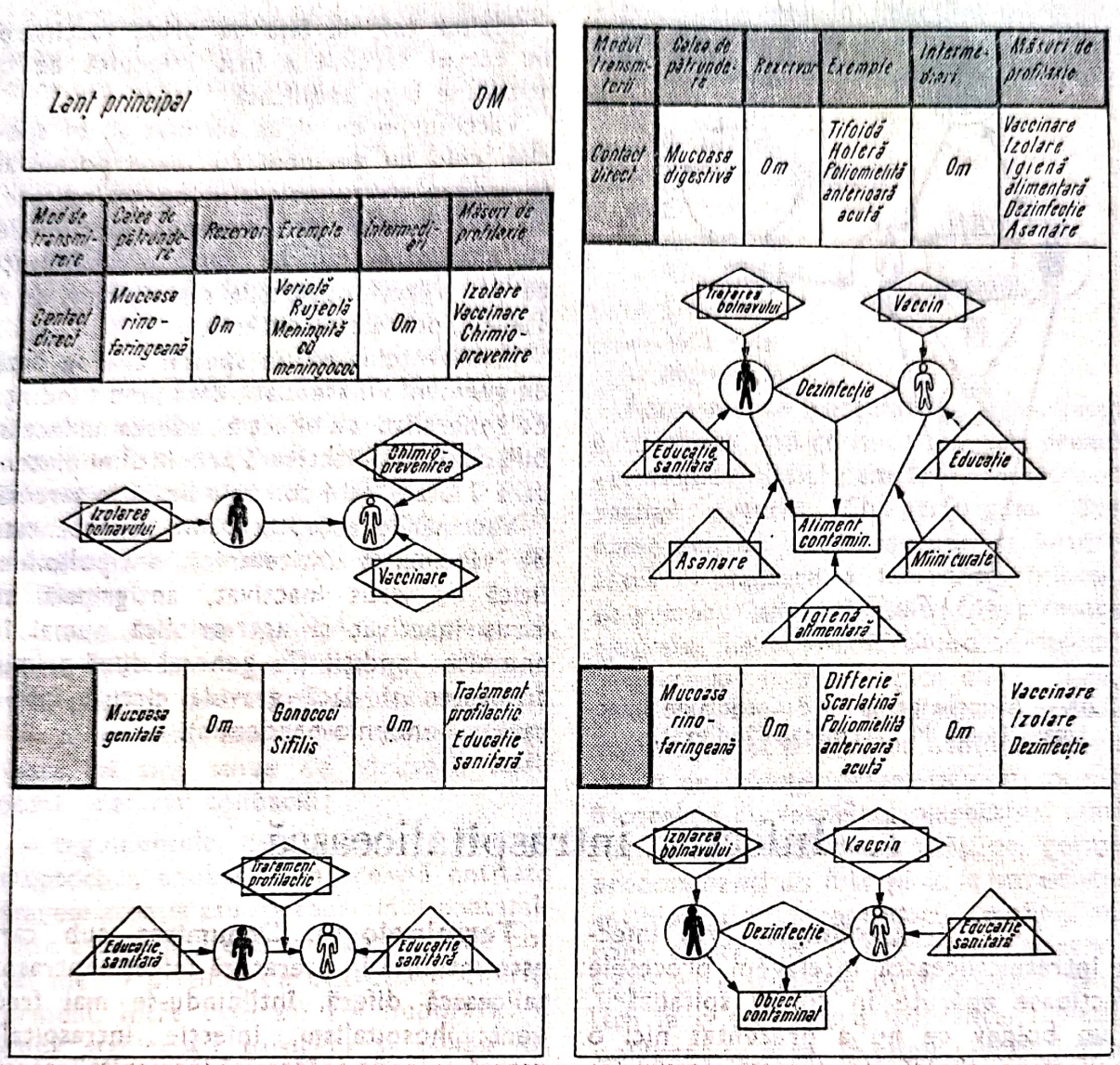



*Fig. 19.* — Aspecte epidemiologice generale care fundamentează profilaxia bolilor transmisibile (după M.L. Loiseau-Modleau).

**Aspecte profilactice.** Cunoașterea agenților etiologici mai frecvent incriminați în infecțiile embrio-fetale, precum și a echilibrului imunobiologic matern, permite instituirea măsurilor profilactico-curative adecvate.

Stabilirea sistematică a profilului imunologic în trimestrul I de sarcină pentru lues, toxoplasmoză, rubeolă, C.M.V. la femeile cu patologie obstetricală încărcată, boală abortivă, nașteri de fețI morți, decese neonatale sau infantile repetate permite instituirea măsurilor de profilaxie, chimioterapie, avort terapeutic sau vaccinare. Cercetarea gonococului și a chlamidiilor se va face în frotiul cervical și vaginal, în timp ce listerioza se va cerceta mai ales în placentă și cordonul ombilical.

**Rolul vaccinării în profilaxia patologiei embriofetale.** Opinia medicală față de vaccinarea în cursul gestației a fost mult schimbată odată cu progresele în imunologie și teratologie.

Scanned with OKEN Scanner

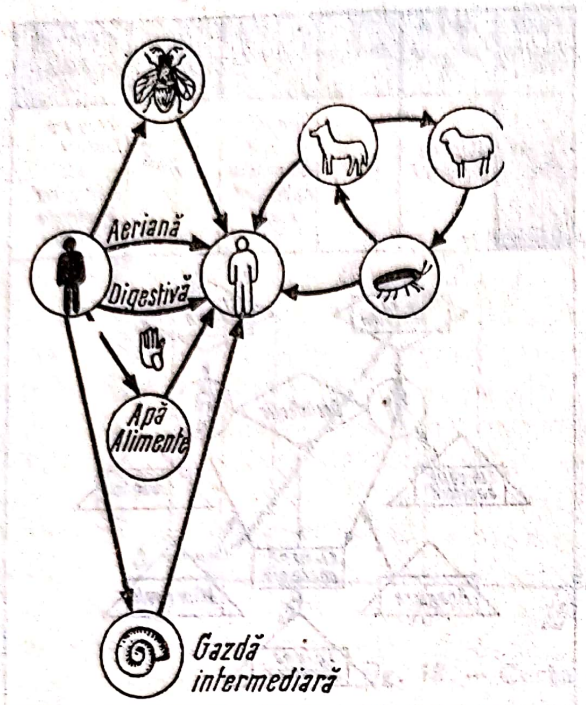



*Fig. 20. — Aspecte generale de profilaxie infecţioasă (după M.L. Loiseau-Modleau).*

Spaima iniţială faţă de orice vaccinare în cursul sarcinii a fost înlocuită de o atitudine bine codificată.

Vaccinurile cu virus atenuat şi, în special, cele cu germeni cu mare potenţial teratogen ca rubeola sînt contraindicate. Se contraindică de asemenea vaccinurile cu anatoxine sau cu germeni inactivaţi ce dau reacţii severe la mamă, cum ar fi T.A.B., pertussis, difterie.

Primovaccinarea, în special cea pe bază de germeni vii atenuaţi, dată fiind tendinţa de generalizare a infecţiei, adesea nedecelabilă clinic şi obiectivată prin leziuni placentare şi fetale, este contraindicată în sarcină.

Vaccinările acceptate sînt reprezentate de vaccinarea antitetanică, antipoliomielitică cu virus inactivat, antigripală cu virus inactivat şi antivariolică numai în anumite condiţii (în general după primul trimestru şi dacă gravida circulă într-o ţară cu endemo-pandemie).

# 7. Infecţia intraspitalicească

**Definiţie.** Prin infecţie intraspitalicească înţelegem procesele infecţioase apărute în cursul spitalizării, la un bolnav ce nu a prezentat nici o manifestare clinică de această natură în momentul internării în spital şi la care datele epidemiologice atestă contaminarea în cursul spitalizării. Această încadrare generică avînd limite foarte largi nu permite o grupare corespunzătoare a cazurilor de infecţie apărute la bolnavii spitalizaţi. De aceea o serie de autori, între care menţionăm pe Altemaer, Kass, Williams, propun drept criteriu definitor orice stare febrilă cu durată minimă de 24 de ore, cu valori peste 38°, apărută după 48 de ore de la internarea bolnavului în spital. Se exclud din această încadrare cazurile de complicaţii preexistente sub formă latentă sau evidente în momentul internării.

**Terminologie.** Denumirea sub care este întîlnită în literatură infecţia intraspitalicească diferă, întîlnindu-se mai frecvent: hospitalism, infecţie intraspitalicească, infecţie epidemică intraspitalicească. După sursa de provenienţă a contaminării distingem infecţii încrucişate şi autoinfecţii.

**Istoric.** Complicaţiile infecţioase au reprezentat, pînă la descoperirea antibioticelor, principalele cauze de mortalitate şi morbiditate materno-fetală. Sînt foarte bine cunoscute epidemiile de febră puerperală descrise de autorii clasici şi consecinţele acestora. Evoluţia actuală a practicii obstetricale poate fi considerată concordantă cu trei mari progrese: antibioticele, dezinfecţia şi cunoaşterea spectrului bacteriologic al complicaţiilor septice. Marea cotitură în practica obstetricală privind profilaxia şi combaterea infecţiilor se datoreşte lui Ignaz Semmelweiss din Viena

Scanned with OKEN Scanner

și lui Oliver Wendell Holmes, din Boston. Acești doi autori, independent, susțin ideea contagiozității infecțiilor puerperale, arătînd că acestea au la bază transmisia prin mîinile și îmbrăcămintea obstetricienilor. Ideile acestor doi autori au fost argumentate și completate de cercetările lui Pasteur, Lister, Koch.

**Aspecte etiologice.** Etiologia infecțiilor spitalicești are la bază germeni patogeni diferiți, cuprinzînd: virusuri, bacterii, levuri, paraziți. Sursele de infecție sînt reprezentate prin ariile de colonizare microbiană normală ale bolnavului, prin procesele infecțioase inaparente clinic, precum și prin starea de purtător. Infecția endogenă poate avea următoarele puncte de plecare:

— intestinul cu coproflora sa, ce stă la baza diferitelor complicații genitale, urinare, plăgilor operatorii abdominale etc.;

— căile respiratorii, în special superioare, ce sînt surse de virusuri, stafilococi, mai rar colibacili;

— tegumentele, care poartă stafilococi, streptococi, colibacili. În această entitate atragem atenția asupra capacității contaminante a tegumentelor perineale, unde pot găsi mediu prielnic de dezvoltare diferiți germeni, între care un rol important îl ocupă stafilococii patogeni și colibacilii;

— părul prezintă sursă de contaminare și transmisie pentru micoze și stafilococi;

— secrețiile patologice stau la baza contaminării lenjeriei, patului, încăperilor, ele conținînd germenii patogeni specifici respectivei infecții.

Infecția exogenă ține de contaminarea bolnavului printr-o sursă exterioară cum ar fi: aer, apă, instrumentar, pansament, personal, mobilier, lenjerie. Analiza bacteriologică din cazurile de complicații infecțioase în diverse unități spitalicești a permis elaborarea unor concepte epidemiologice și profilactico-curative adecvate.

**Bacteriologie.** Germenii frecvent întîlniți actualmente în infecțiile intraspitalicești sînt:

— *Pseudomonas aeruginosa* (piocianic)
— *B. subtilis*
— *B. proteus*
— stafilococul auriu
— *E. coli*
— enterococ
— *Klebsiella*
— *Listeria*
— *Neisseria*
— *Moraxella.*

Actualmente cercetările bacteriologice evidențiază, din ce în ce mai rar, prezența germenilor clasici cum ar fi: streptococul, bacilul difteric, *Cl. perfringens.* Studii complexe pe medii aerobe și anaerobe arată o creștere a frecvenței infecțiilor cu germeni anaerobi, în special streptococ anaerob, bacteroides, peptostreptococ.

Cercetări bacteriologice diferențiate, la nivelul unor unități spitalicești de profiluri diverse, arată o predominanță a anumitor tipuri de infecții intraspitalicești ce poate fi corelată cu specificul respectivei unități. Astfel, în cadrul maternităților, germenii predominanți au fost pînă, la introducerea antibioticelor, streptococii aerobi și anaerobi, clostridiile și b. difterici, pentru ca, odată cu extinderea antibioticelor, să asistăm la o creștere a frecvenței infecțiilor stafilococice care, în unele unități, îmbracă aspectul unor adevărate mastite de etiologie stafilococică. O astfel de explozie epidemică a mastitelor stafilococice a fost înregistrată și în cadrul Clinicii Polizu în perioada 1960—1963. După 1968 asistăm la o nouă schimbare a spectrului infecțiilor intraspitalicești în cadrul maternităților, observîndu-se o creștere a incidenței bacililor gramnegativi, în special *E. coli*, proteus, piocianic. În prezent, se constată o creștere a asociațiilor microbiene: germeni gramnegativi aerobi și diverși anaerobi, fapt confirmat și de observațiile bacteriologice efectuate în Clinica Polizu. Acest viraj bacteriologic, ce are la bază terapia antibiotică, modificările reacțiilor

Scanned with OKEN Scanner

imunobiologice determinate de aceasta, precum şi modificările florei de colonizare, explică necesitatea supravegherii epidemiologice prin cercetări bacteriologice continue, care să permită aplicarea unor măsuri profilactice corespunzătoare, evitîndu-se, astfel, consecinţele dezastruoase ale unor epidemii intraspitaliceşti de tipul septicemiilor cu bacili gramnegativi, infecţiilor stafilococice, gastroenteritelor cu diverse enterobacteriacee etc. Ilustrarea diferenţei de profil bacteriologic este argumentată şi prin faptul că în spitalele cu profil de pediatrie afecţiunile predominante sînt de natură virală, incluzînd bolile cu mare diseminare (parotidita, rujeola, hepatita epidemică). În spitalele de psihiatrie predomină infecţiile cu transmitere digestivă, de tipul gastroenteritelor nespecifice sau dizenterice, în timp ce în spitalele de neurologie germenii predominanţi sînt piocianicul şi stafilococul, ce stau la baza infecţiilor urinare şi respectiv pulmonare.

**Aspecte epidemiologice.** O particularitate a infecţiilor intraspitaliceşti în practica obstetricală o constituie potenţialul epidemic mare, cu consecinţe severe materne şi feto-neonatale. De aceea, cunoaşterea cîtorva aspecte epidemiologice va permite înţelegerea măsurilor epidemico-sanitare şi necesitatea adaptării lor la specificul fiecărei unităţi. O atenţie deosebită se va acorda funcţionalităţii circuitelor bolnavilor, lenjeriei, aprovizionării cu materiale şi medicamente şi personalului.

Un alt sector în care se impune maximum de vigilenţă este reprezentat de serviciul de internări, unde responsabilitatea trierii cazurilor este foarte mare. La nivelul secţiilor se va supraveghea modul de igienizare a saloanelor şi obiectivelor sanitare, circulaţia bolnavilor, a vizitatorilor (care este preferabil să fie evitată) şi a personalului.

Un risc deosebit de contaminare se întîlneşte la nivelul sălilor de travaliu, sălilor de intervenţii obstetricale şi chirurgicale. La nivelul sălilor de travaliu şi de intervenţii obstetricale şi chirurgicale, factorii de risc sînt reprezentaţi de: aglomeraţie, durata travaliului cu membrane rupte, numărul mare al tuşeelor vaginale, soluţiile de continuitate la nivelul tegumentelor şi mucoaselor induse de desfăşurarea travaliului sau executate de operator în scopul încadrării desfăşurării acestuia în parametrii optimi. Aceste soluţii de continuitate (episiotomii, incizii cervicale, laparotomii), prin desfiinţarea integrităţii şi lezarea mecanismelor normale de apărare de la nivelul porţii de intrare reprezintă surse de contaminare, deci porţi de intrare pentru diverşi germeni patogeni, între care predomină stafilococii piogeni, enterobacteriaceele şi anaerobii. În general, un studiu bacteriologic complex permite tipizarea respectivilor germeni, precum şi evidenţierea asociaţiilor patogene specifice respectivei unităţi. Tipizarea germenilor dă posibilitatea conturării corecte a anchetei epidemiologice, permiţînd stabilirea focarului, a căilor de transmisie precum şi a măsurilor de profilaxie. Exteriorizarea lezională a contaminării microbiene, în special de tip încrucişat, îmbracă aspecte diverse, avînd totuşi o serie de elemente caracteristice pentru profilul bacteriologic. Astfel, infecţiile stafilococice le întîlnim, mai ales, sub formă de infecţii tegumentare, pemfigus neonatal, enterocolite, abcese mamare, conjunctivită acută neonatală, complicaţii pulmonare şi enterocolitice neonatale. Germenii gramnegativi stau la baza patologiei enterocolitice, pulmonare şi septicemice neonatale, a infecţiilor urinare materne şi a contaminării plăgilor operatorii.

**Căile de transmitere a germenilor patogeni.** Modalităţile de transmitere a infecţiilor încrucişate şi prin inoculare sînt multiple. Prezentarea lor sistematizată facilitează explorarea epidemiologică şi aplicarea măsurilor corespunzătoare igienico-antiepidemice.

a) *Transmiterea prin contact* se realizează prin fricţiune cu escoriaţii, mîini murdare,

Scanned with OKEN Scanner

lenjerie, pansament, instrumente (valve, speculum, sonde, catetere, instrumente chirurgicale etc.). Măsurile de profilaxie a acestui mod de transmitere constau în spălarea corectă a mîinilor cu apă și săpun, sterilizarea termică, sterilizarea cu raze ultraviolete, evitarea manipulării produselor septice. Orice manipulare de produse septice, pansamente, instrumente și orice examinare trebuie făcute cu mănuși pe ambele mîini, care se schimbă la fiecare bolnav; de asemenea, îmbrăcămintea de protecție a personalului ce vine în contact cu bolnavii infectați va fi schimbată la fiecare bolnav. Aceleași măsuri profilactice se vor adresa lenjeriei, îmbrăcămintei de pat, tacîmurilor, veselei etc.

b) *Contaminarea aeriană* se realizează prin intermediul particulelor respiratorii salivare precum și a emisiunilor microbiene de la nivelul părului, pielii, îmbrăcămintei. Orice persoană emite în mediul înconjurător un număr variabil de particule de încărcătură microbiană și mărime diferită. Îmbrăcămintea, în general, și cea umedă, în special, conține particule septice în foarte mare cantitate, de aceea se impune schimbarea îmbrăcămintei, a încălțămintei și purtarea bonetei pentru tot personalul ce vine în contact cu bolnavul. Contaminarea respiratorie se realizează prin vorbit, rîs, strănut, tuse. Masca de protecție are un rol important, ea înlăturînd, mai ales, particulele Pflüge. Idealul ar fi realizarea unui echipament de protecție asemănător celor purtate de cosmonauți, dar acesta are o serie de inconveniente de ordin economic, psihologic, practic.

Contaminarea aeriană se realizează prin agregate de dimensiuni variabile ce pot conține de la conglomerate mari de germeni pînă la particule izolate. Formele de conglomerate aeriene contaminante pot fi:

— aglomerări mari de germeni ce se depun cu ușurință, mai ales pe mobilier, podea, lenjerie etc.;

— particule fine, ce au un comportament asemănător aerosolilor, cu o viteză de cădere lentă, neinfluențată de presiunea atmosferică și invers proporțională cu temperatura. Aderența particulelor de aerosoli la perete, mobilier, lenjerie este foarte mare, explicînd particularitățile procesului epidemic;

— particule intermediare ce au caracteristici ce le situează între particulele mari și cele fine, fiind codificate diferit în funcție de starea de agregare. Particulele solide sînt denumite particule de praf, iar cele lichide sînt cunoscute sub numele de particule de *spray*. Contaminarea aeriană și transmiterea într-o încăpere sînt în legătură cu curenții de aer, temperatură, umiditate, aglomerație, mișcarea persoanelor în respectiva încăpere, încărcătura microbiană specifică respectivului grup. În caz de lipsă a curenților aerieni, contaminarea este neomogenă, cu tendința de sedimentare a particulelor la sol. Factorii ce contribuie la tipul de diseminare aeriană sînt reprezentați de sursele de microcurenți, cum ar fi: accesul pe ușă, deschiderea ferestrelor, încălzirea etc. Această particularitate a contaminării aeriene, precum și numeroșii factori ce o influențează, arată importanța măsurilor de igienizare a plafoanelor, planșeelor, dușumelelor, pereților, mobilierelor în profilaxia acestor infecții. Lupta contra infecției cu transmitere aeriană tinde să îmbrace aspectul sălilor cu flux laminar — «săli albe» —, în care fluxul de aer sterilizat prin micropori este dirijat în curenți paraleli. Datorită inconvenientelor tehnice, costului ridicat, precum și unei serii de particularități ale îngrijirii, utilizarea acestor «săli albe» deocamdată nu este posibilă decît în cazurile cu mare risc infecțios. Locul de acțiune a infecțiilor aeriene îl constituie aparatul respirator, plăgile operatorii. Metodele de profilaxie a acestui tip de infecții cuprind măsurile de izolare, evitarea aglomerației, respectarea indicațiilor igienico-epidemice, măsuri de sterilizare cu folosirea fie a metodelor fizice (căldură, radiații), fie a celor

Scanned with OKEN Scanner

chimice (oxid de etilen, formol, antiseptice lichide etc.).

**Frecvența.** Incidența infecției intraspitalicești variază foarte mult de la o etapă la alta, de la o unitate la alta, în funcție de un cumul de factori ce țin de particularitățile unității, extensia și diversitatea tratamentelor antibiotice, aglomerația, funcționalitatea circuitelor, respectarea măsurilor de igienizare etc. Frecvența medie rezultată din cercetări epidemiologice efectuate în unități chirurgicale, obstetricale și urologice, variază între 4 și 8%.

Walter și Israel, în 1970, dau niște limite largi de oscilații ale infecțiilor intraspitalicești, cu valori cuprinse între 2—20%. Cercetările epidemiologice făcute în Clinica Polizu, cu respectarea riguroasă a principiilor de încadrare a fiecărui caz și raportare săptămînală, dau un indice de 3,7%. În general, atît în literatura anglo-saxonă cît și în cea scandinavă, frecvența infecțiilor intraspitalicești în practica obstetricală este considerată ca oscilînd între 3—7%. Această evaluare statistică a frecvenței contaminării în timpul spitalizării are importanță practică foarte mare, deoarece permite supravegherea continuă a încărcăturii microbiene patogene a respectivei unități, atît global, cît și pe compartimente funcționale. Cunoașterea acesteia dă posibilitate să se completeze măsurile igienico-antiepidemice în zonele cu potențial mai mare de risc, permițînd controlul permanent al riscului epidemic intraspitalicesc.

**Aspecte fiziopatologice.** Infecția spitalicească este rezultanta perturbării echilibrului stabilit între om și germenii patogeni. Cercetarea acesteia presupune investigarea atît calitativă, cît și cantitativă. Cunoașterea faptului că orice plagă este contaminată datorită desființării barierelor de apărare și invaziei microbiene permite conturarea bazelor fiziopatologice ale contaminării spitalicești. Această contaminare ține de bogăția inoculării și mecanismele de apărare locale și sistemice. În cadrul bogăției inoculării distingem două aspecte: numărul total de germeni și numărul germenilor patogeni.

Bacteriologia cantitativă are la bază cercetările efectuate de școala franceză în cursul primului război mondial. Aceste lucrări au fost reluate de Elek în 1956, care arată că producerea unei pustule stafilococice pe un tegument normal necesită $7{,}5 \times 10^6$ germeni, în timp ce în prezența unei suturi numărul germenilor care pot produce contaminarea scade de 10 mii de ori. Întărirea acestor afirmații a fost realizată de cercetările lui Kass din 1957 care arată că 95% din bolnavii cu pielonefrită au în urină o concentrație bacteriană de peste $10^5$/ml. Lindsey, în 1959, arată că nivelul critic, letal, de clostridii ce produce moartea la capră este de $10^6$. Institutul de studii chirurgicale al armatei S.U.A. consideră nivelul de $10^5$ germeni bacterieni/ml drept concentrația minimă cu potențial infectant. Kovaric arată că timpul necesar ca germenul să ajungă nivelul critic infectant este de 4—6 ore. Plăgile cu concentrații sub $10^5$ germeni/ml evoluează fără complicații, în timp ce restul sînt supuse riscului de infecție. Țesutul de granulație, cu prezența depozitelor gri-albicioase și a exsudatului, indică un potențial infectant, care reflectă răspunsul local la agresiunea infecțioasă.

Condițiile necesare unei suturări *per secundam* sînt reprezentate de țesutul de granulație roșu, fără edem, plat, fără secreție.

Perturbările ecologiei microbiene, cu creșterea infecțiilor nozocomiale, generate prin selectarea germenilor sub influența antibioticelor, creează condiții de patogenitate pentru orice germen ce atinge concentrația critică. Administrarea de antibiotice realizează combaterea procesului infecțios, acționînd cumulativ cu mecanismele imune. Perturbările metabolismului proteic, hidroelectrolitic, acido-

Scanned with OKEN Scanner

bazic antrenează tulburări imunobiologice cu consecințe nefavorabile asupra mecanismelor de apărare antiinfecțioase.

Aceste date de bacteriologie cantitativă și de biologie a cicatrizării și colonizării plăgii, corelate cu comportamentul acesteia sub influența administrării profilactice de antibiotice, au evidențiat că eficacitatea maximă a tratamentului antibiotic este obținută cînd acesta este aplicat în primele 5 ore de la producerea plăgii, pînă cînd germenii nu au realizat concentrația optimă. Se vor avea în vedere, de asemenea, administrarea unei doze corespunzătoare, precum și particularitățile de colonizare specifice fiecărei etape de evoluție a unei plăgi infectate. Astfel, în primele ore, date fiind modificările inflamatorii vasculare și tisulare, cu predominanța hiperemiei, a aportului mare de oxigen, germenii patogeni predominanți sînt reprezentați de cocii grampozitivi aerobi. Ulterior, odată cu apariția modificărilor hipoxice și a necrobiozei, germenii de contaminare sînt reprezentați de bacilii gramnegativi și anaerobi. Această diferență de colonizare demonstrează o ciclicitate evolutivă a germenilor, implicit și apariția proceselor infecțioase. Un alt aspect de mare importanță practică derivă din particularitățile microcirculatorii și din accesul antibioticului la focarul septic. Aceste particularități au importanță fundamentală în practica obstetricală, unde intervenția mecanismelor homeostatice, din colonizare rapidă microbiană a plăgii uterine și a plăgilor operatorii creează condiții defavorabile de acces sanguin prin bariera creată de depozitele fibrino-proteice colonizate microbian. Aplicarea unor fire de sutură la nivelul soluțiilor de continuitate, de asemenea, poate reprezenta o sursă de ischemie, fie prin strîngerea excesivă, fie prin plasarea la distanță mică a acestora sau folosirea abuzivă a firelor în X, ce sînt cunoscute ca ischemiante. Un alt element de mare importanță practică în cadrul infecțiilor plăgilor operatorii este reprezentat de rezistența la tratament a plăgilor granulate, datorită dificultății de acces a antibioticului. Aceasta face ca să existe o discordanță între rezultatele investigațiilor bacteriologice, sensibilitatea la antibiotice și efectele terapeutice ale antibioticului administrat.

**Sursele de infecție.** Stafilococul piogen este localizat mai ales la nivelul nasului, tegumentelor mîinilor și perineului, zone în care multiplicarea se realizează cu mare ușurință. Eliminarea în mediul ambiant fie prin contact, fie aerian se realizează atît de la nivelul leziunilor evidente clinic, cît și la nivelul ariilor de colonizare. O atenție deosebită trebuie acordată purtătorilor asimptomatici, care pot determina contaminarea fie de tip autoinoculare, fie de tip încrucișat, prin contact, prin lenjerie, prin mînuirea diverselor instrumente sau prin contaminare aeriană. Transmiterea încrucișată stă, adesea, la baza unor infecții stafilococice cu evoluție severă. Dispersia contaminantă este realizată prin manipularea diferitelor obiecte, prin propria îmbrăcăminte, prin nerespectarea circuitelor bolnavilor, lenjeriei și a măsurilor profilactice impuse de contactul cu fiecare bolnav. Dintre numeroasele serotipuri de stafilococi, cel mai frecvent întîlnite sînt tipurile 80 și 81. Aceste tipuri stau la baza unor forme severe de infecții, rezistente adesea la antibioticele uzuale. Selecționarea acestor tulpini are la bază, cel mai adesea, folosirea nerațională a antibioticelor. Germenii gramnegativi colonizează intestinul, tegumentele și mucoasele genito-urinare. Cel mai frecvent întîlnit este *E. coli*, proteusul întîlnindu-se la o treime din populație, în timp ce dintre anaerobi, *bacteroides* deține de departe proporția covîrșitoare. Flora bacteriană intestinală stă, cel mai adesea, la baza infecțiilor prin autoinoculare, deși odată cu extensia terapiei antibiotice, a explorărilor instrumentale și a diferitelor manopere terapeutice tinde să crească și procentul infecțiilor încrucișate cu

Scanned with OKEN Scanner

acești germeni. Un aspect foarte disputat în cadrul infecțiilor determinate de flora enterică îl constituie infecția cu piocianic, care datorită prezenței inconstante în flora microbiană intestinală pare a explica mai ales originea încrucișată a infecțiilor în care este incriminat. Acest germen stă, mai ales, la baza proceselor infecțioase urinare secundare cateterismelor și a infecțiilor din secțiile de nou-născuți, unde transmiterea se realizează atît prin manipulare (de pe tegumentele mîinilor), cît și prin lipsa de igienizare corectă a recipientelor de umidificare a oxigenului și a termostatelor. Rezervorul de germeni este reprezentat de infecțiile urinare și de plăgile operatorii suprainfectate. Infecțiile cu anaerobi în practica obstetricală au la bază colonizarea anaerobă vaginală și condițiile optime oferite de soluțiile de continuitate și particularitățile plăgii uterine pentru dezvoltarea acestora. Un aspect particular al infecțiilor intraspitalicești, în practica obstetricală, este reprezentat de infecțiile micotice și virale neonatale, în special cu virus herpetic. În literatura anglo-saxonă, în ultimii ani, se conturează un nou aspect epidemiologic, specific practicii obstetricale, reprezentat prin infecțiile neonatale cu streptococ tip B, care pune o serie de probleme epidemiologice și terapeutice.

**Cadrul nosologic.** În categoria infecțiilor intraspitalicești includem totalitatea proceselor septice ce complică soluțiile de continuitate, plăgile operatorii legate de avort sau parturiție, precum și procesele infecțioase extragenitale ce au ca punct de plecare aria pelvi-genitală, apărute după 48 de ore din momentul internării gravidei. Forma de exteriorizare îmbracă aspecte diferite, mergînd de la supurația plăgii pînă la septicemii cu poartă de intrare genitală, urinară, peritoneală. Considerăm că lărgirea ariei nosologice a infecției intraspitalicești în practica obstetricală are o importanță fundamentală în profilaxia diseminării acesteia.

**Profilaxia infecției intraspitalicești.** Prevenirea contaminării bolnavului în timpul spitalizării presupune, în primul rînd, o funcționalitate arhitectonică corespunzătoare a respectivei unități. Această funcționalitate constă în organizarea corectă a circuitelor bolnavului, lenjeriei, personalului, precum și în posibilitățile de compartimentare diferențiată, în funcție de specificul patologic al diferiților bolnavi. Idealul este ca circuitele funcționale ale blocurilor operatorii, sălilor de travaliu, sălilor de explorări endoscopice să fie complet izolate de celelalte circuite, inclusiv de blocurile de pregătire pentru sterilizare și sterilizare a instrumentarului, materialului moale, apei. Sălile de preanestezie și de urmărire postanestezică trebuie să respecte un circuit funcțional corect cu sala de operație, astfel încît accesul să se realizeze după următorul principiu:

— sală de preanestezie; sală de operație; sală de urmărire postanestezică. Igienizarea corectă a bolnavului înainte de intrarea în sala de preanestezie, cu pregătirea adecvată a tegumentelor, golirea emonctoriilor reprezintă o condiție indispensabilă pentru o profilaxie eficientă.

O atenție deosebită va fi acordată igienizării pereților, podelei, plafonului, lămpilor și mobilierului sălilor de operație, inclusiv a sondelor și instrumentelor folosite pentru anestezie.

Confortul termic și umiditatea corespunzătoare creează premise favorabile pentru prevenirea contaminării plăgilor. Aceste deziderate sînt realizate printr-o temperatură de 25°C și o umiditate de 55%. Ventilația servește atît pentru confortul *staf*-ului operator, cît și pentru înlăturarea gazelor anestezice. Idealul este ca ventilația să fie realizată cu aer filtrat și cu sistem de presiune pozitivă. Filtrele, pentru a fi eficiente, trebuie să aibă o porozitate în jur de 5 μ diametru. Ventilația poate fi realizată fie prin turbulență, fie prin deplasări de curenți. Măsurile

profilactice vor cuprinde obligatoriu echipa operatorie și personalul ajutător din sală, excluzîndu-se operatorii și personalul ce prezintă leziuni tegumentare deschise, stafilo- sau streptococice, precum și purtătorii.

Un aspect foarte disputat în profilaxia infecțiilor prin măsuri de igienizare a echipei operatorii este reprezentat de utilitatea băii premergătoare operației, chiar cu folosirea săpunurilor pe bază de hexaclorofen. Aceasta generează controverse, fiind incriminată în dispersia germenilor patogeni atît aerian, cît și tegumentar. Purtarea măștii, ce acoperă atît orificiul bucal, cît și aria nazală, este obligatorie și eficiența sa este bine conturată.

O problemă de controversă este reprezentată de metoda de spălare a operatorilor. Se discută două procedee:

— procedeul de spălare cu perii și săpun, ce înlătură flora de colonizare tranzitorie, fără a afecta flora rezidentă;

— procedeul de imersie a mîinilor în soluții chimice de detergenți care înlătură cea mai mare parte a florei rezidente, fără a steriliza flora de colonizare tranzitorie.

Procedeul ce pare a da rezultatele cele mai bune ar consta în spălarea cu o soluție de 3% săpun sau cremă detergentă pe bază de hexaclorofen, urmată de imersia mîinilor în soluție alcoolică de clorhexidină.

Măsurile profilactice vor cuprinde întregul personal ce asistă la operație, căutîndu-se a se evita pe cît posibil aglomerația din sala de operație, precum și excesul de mișcare a persoanelor ce asistă la intervenție. Pentru aceasta sînt necesare măsuri de profilaxie ce constau în schimbarea încălțămintei, îmbrăcămintei, măștii, bonetei.

Sterilizarea corectă a echipamentului chirurgical, cu respectarea indicațiilor epidemiologice, reprezintă una din condițiile indispensabile ale profilaxiei complicațiilor infecțioase legate de parturiție, intervenții obstetricale, operații cezariene. Respectarea condițiilor de asepsie și antisepsie pe întreg parcursul desfășurării actului nașterii și al procesului de spitalizare a gravidei reprezintă elemente fundamentale în prevenirea contaminării atît prin autoinoculare, cît și prin inoculare indirectă. Măsurile de educație sanitară prin folosirea unei metodologii diverse au o eficiență marcată în diminuarea riscului infecțios.

*Chimioprofilaxia infecțiilor intraspitalicești* reprezintă o problemă de mare dispută și în care nici pînă în prezent nu se pot contura niște principii valabile. Dacă în chirurgia digestivă și în practica chirurgiei vaginale tinde să aibă oarecare răspîndire și fundamentare practică, în asistența obstetricală eficacitatea sa este departe de a fi dovedită. De aceea, administrarea profilactică a antibioticelor se va efectua numai în cazurile în care avem elemente epidemiologice și clinice ce atestă posibilitatea evidențierii unui proces infecțios, care poate fi agravat cu ocazia parturiției și a manevrelor legate de aceasta. Un alt aspect al chimioprofilaxiei este reprezentat de folosirea diferitelor *spray*-uri și unguente pe bază de neomicină sau clorhexidină, administrate la locul de puncții venoase sau pe plăgile ce prezintă modificări macroscopice ce atestă o reacție inflamatorie incipientă.

**Evoluția** complicațiilor infecțioase spitalicești se calchează pe direcțiile evolutive ale oricărui proces infecțios, putîndu-se solda cu vindecare, diseminare locoregională, diseminare la distanță, cronicizare.

**Complicațiile** apărute în cadrul contaminărilor intraspitalicești din practica obstetricală îmbracă cele mai diverse forme, mergînd de la supurații ale plăgilor, endometrite etc., pînă la septicemii, șoc septic, peritonite, deces matern. În cadrul posibilităților multiple de contaminare și

Scanned with OKEN Scanner

de complicaţii infecţioase, o menţiune aparte merită infecţiile iatrogene determinate de manopere de explorare şi terapeutice. În cadrul acestor infecţii se vor releva complicaţiile urinare legate de sondajele vezicale precum şi septicemiile de cateter legate de măsurile de reechilibrare şi terapie intensivă. Aceste aspecte vor fi discutate în capitolele referitoare la infecţia urinară şi reechilibrarea parenterală.

O atenţie deosebită o acordăm măsurilor de profilaxie a infecţiilor intraspitaliceşti în cadrul secţiilor de terapie intensivă, neonatală, unde respectarea circuitelor, a igienizării încăperii, instrumentarului şi a măsurilor de asepsie şi antisepsie în toate manoperele de echilibrare şi resuscitare reprezintă condiţii indispensabile în prevenirea complicaţiilor infecţioase. Riscul infecţios la aceste cazuri, prin amplificarea explorărilor şi procedeelor terapeutice, precum şi prin perturbările induse de agresiunea hipoxică metabolică, este mult mai crescut decît la cazurile normale.

Secţia de prematuri impune, de asemenea, măsuri speciale profilactice, cunoscute fiind particularităţile comportamentului imunobiologic şi receptivitatea crescută a acestora faţă de infecţii.

În cadrul manevrelor exploratorii şi terapeutice din secţiile de terapie intensivă pentru adulţi se impune, de asemenea, o atenţie deosebită în izolarea cazurilor, în manipularea instrumentarului, precum şi în îngrijirea complexă acordată. Orice eroare survenită la aceste cazuri, cu o susceptibilitate marcată la infecţii, poate fi fatală.

**Prognosticul** infecţiilor intraspitaliceşti din practica obstetricală diferă foarte mult, în funcţie de germenul patogen, aria de contaminare, de echilibrul biologic, de comportamentul imunobiologic al bolnavei, de tratamentul aplicat. În general, în contextul unei practici obstetricale ştiinţifice, cu respectarea riguroasă a măsurilor igienico-sanitare şi antiepidemice menţionate în cadrul normelor de funcţionare a spitalului unificat elaborate de Ministerul Sănătăţii şi de Direcţia sanitaro-antiepidemică, prognosticul acestor complicaţii este bun, lucru reflectat dealtfel de indicii de asistenţă materno-infantilă în care morbiditatea şi mortalitatea prin complicaţii infecţioase au diminuat simţitor.

# 8. Infecţiile plăgilor postoperatorii

**Definiţie.** Prin infecţii ale plăgilor postoperatorii înţelegem totalitatea proceselor septice ce afectează plăgile operatorii.

**Generalităţi.** Orice intervenţie chirurgicală prin lezarea barierelor tegumentare şi mucoase creează condiţii propice inoculării microbiene şi apariţiei infecţiei. Infecţiile postoperatorii sînt rezultanta inoculării plăgii, cu apariţia unui proces septic la acest nivel, exteriorizat prin semne clinice locale şi generale. Tabloul clinic local diferă foarte mult în funcţie de agentul etiologic, localizare, întinderea plăgii, prezenţa de corpi străini etc. Răspunsul general este strîns legat de agentul etiologic şi funcţionalitatea mecanismelor de apărare antiinfecţioasă. Incidenţa complicaţiei infecţioase la nivelul plăgilor operatorii în practica obstetricală este evaluată diferit în statisticile publicate de diverşi autori, dîndu-se valori cuprinse între 2—12%. În medie, frecvenţa este cuprinsă între 2—4%.

**Delimitare.** În cadrul de faţă abordăm numai procesele patologice de etiologie infecţioasă localizate la nivelul plăgii operatorii şi complicaţiile sistemice derivate

Scanned with OKEN Scanner

din ele. Nu discutăm procesele infecțioase grupate în cadrul mare al infecțiilor postoperatorii (pneumonie, flebite, cistite, pielonefrite, abces subfrenic etc.).

**Etiologie.** Agenții microbieni ce determină cel mai frecvent complicațiile infecțioase ale plăgilor operatorii sînt stafilococii aurii, enterobacteriaceele, streptococii piogeni și germenii anaerobi.

**Epidemiologie.** Inocularea septică a plăgii se produce în majoritatea cazurilor în momentul intervenției chirurgicale. Rezervorul este reprezentat prin flora de colonizare tegumentară sau mucoasă, echipa operatorie, ambianța aerogenă din sala de operație. Inocularea postoperatorie are la bază defectele de tehnică de îngrijire a drenurilor aplicate la perete, patologia de hemostază și manipulările necorespunzătoare în cursul manoperelor de îngrijire a plăgii.

**Patogenie.** Apariția unei infecții a plăgii postoperatorii presupune inocularea unui număr critic de germeni, ce variază foarte mult în funcție de virulența microorganismului, vitalitatea tisulară, prezența de corpi străini, ischemie, hematoame etc.

Condițiile oferite de plaga operatorie, precum și particularitățile patogene ale germenului microbian intervin hotărîtor în determinismul infecției, lucru dealtfel ilustrat și de studiile de bacteriologie cantitativă. Astfel, dacă pentru o plagă curată este necesară introducerea a $10^7$ stafilococi aurii pentru a produce infecția, prezența unui hematom, a unei patologii de irigație, ca urmare a devitalizării prin disecție sau ischemiei prin fire plasate necorespunzător, scade numărul agenților patogeni pînă la $10^4$ sau chiar $10^2$. Tipul agentului etiologic intervine, de asemenea, cu o pondere apreciabilă, așa cum rezultă și din studiul comparativ cantitativ al streptococilor și stafilococilor. Dacă pentru stafilococi nivelul critic necesar apariției infecției este de $10^7$, pentru streptococii piogeni acesta ajunge la $10^3$—$10^2$. Cercetarea unor statistici mari, efectuate de Artz și colab., Peter Dineen și colab., Vic Dupont și colab., M. Voiculescu și colab., M. Balș și colab., Th. Burghele și colab., privind spectrul etiologic al infecțiilor plăgilor operatorii, arată o predominanță covîrșitoare a stafilococului auriu și enterobacteriaceelor. Prezentarea din tabelul 7 reliefează aceste date:

*Tabelul 7*

**Germenii etiologici izolați la nivelul plăgilor operatorii**

| | |
|---|---|
| Stafilococ auriu | 35—50% |
| Enterobacteriacee | 30—65% |
| *E. coli* | |
| Proteus | |
| *Pseudomonas* | |
| *Klebsiella* | |
| Alte bacterii enterice | |
| *Bacteroides* | |
| *Clostridium* | |
| *Perfringens* | |
| *Streptococcus faecalis* | |
| Streptococi piogeni grupa A | 2—4% |

Acest tabel are valoare orientativă generală, deoarece oferă o imagine de ansamblu asupra germenilor incriminați în aceste complicații. Predominanța diferiților germeni este legată de etapa de studiu, particularitățile serviciului (medical, chirurgical), flora de încărcare microbiană a unității, funcționalitatea circuitelor epidemice, spectrul antibioticelor folosite. De aceea o cercetare corectă a contaminării plăgilor operatorii permite evaluarea, în orice moment și cu destulă fidelitate, a acurateței funcționale, a măsurilor igienico-sanitare și antiepidemice. În cadrul practicii obstetricale, studiul continuu clinic și bacteriologic al complicațiilor infecțioase ale plăgilor după episiotomie sau după operația cezariană dă posibilitatea cercetării funcționalității blocurilor de nașteri și operatorii, precum și a rigorozității respectării circuitelor de funcționare în aceste compartimente, permițînd elaborarea măsurilor corecte de profilaxie.

**Tabloul clinic.** Clasic, exteriorizarea clinică a manifestărilor de tip infecțios

Scanned with OKEN Scanner

la nivelul plăgii de incizie are loc între zilele 4—7. Acest interval diferă însă foarte mult, în funcție de germenul patogen, particularitățile plăgii, administrarea de antibiotice. În cadrul contaminării cu floră anaerobă sau cu streptococi piogeni, semnele clinice apar mai precoce, în general după 24—48 de ore. Primele manifestări constau în edem și eritem la nivelul plăgii, urmate de tumefacție și scurgere, ce merge de la aspect serosanguinolent pînă la cenușiu-maroniu fetid. Folosirea profilactică a antibioticelor, mai ales în cazul plăgilor în care au fost ignorate parțial sau total măsurile de asepsie sau antisepsie sau cu patologie generată prin sutură sau hemostază, întîrzie apariția elementelor clinice de complicație infecțioasă. Aceasta apare mult mai tîrziu, depășind cadrul de timp specific clasic.

Adeseori manifestările locale sînt minime, elementul de alarmă fiind reprezentat prin frisoane, febră, alterarea stării generale, stare septică ce nu răspunde la tratament antibiotic și nu-și reliefează poarta de intrare. De aceea, în toate cazurile de complicații septice apărute la bolnavi cu plăgi operatorii, înainte de luarea în considerare a altor posibilități diagnostice, se va explora foarte atent prin inspecție, palpare sau chiar prin folosirea stiletului starea plăgii și ulterior se vor pune alte probleme de diagnostic diferențial.

**Diagnosticul.** Explorarea clinică corectă coroborată cu circumstanțele anamnestice va permite precizarea diagnosticului de infecție, urmînd ca tipizarea germenului patogen să fie realizată prin explorări bacteriologice corespunzătoare. Se impune ca cercetarea bacteriologică să se facă atît pe medii anaerobe cît și pe medii aerobe. În cazul lipsei de inoculare pe medii anaerobe sau a prelevării și însămînțării necorespunzătoare, rezultatele examenului bacteriologic pot fi negative. Acest rezultat denotă cel mai adesea un examen bacteriologic incomplet sau incorect.

**Formele clinice ale infecțiilor plăgilor operatorii.** Forma de exteriorizare a complicației infecțioase a plăgilor operatorii diferă în funcție de specificul plăgii, agentul etiologic, momentul depistării, tratamentul instituit.

În practica obstetricală complicația septică poate apărea sub formă de:

— infecții ale plăgilor de episiotomie;

— infecții ale plăgilor de laparotomie (postcezariană);

— infecții ale plăgilor delabrante, secundare manoperelor obstetricale dificile (leziuni ale pereților laterali vaginali, leziuni ale fundurilor de sac, dezinserții vaginale).

Din punct de vedere al extinderii și al formei anatomo-clinice distingem două mari grupe:

— infecții localizate abcedate;

— infecții difuze de tip flegmonos sau limfangitic.

După particularitățile evolutive, leziunile tisulare și agentul etiologic distingem:

— infecții gangrenoase;

— infecții cu aspect erizipelatos;

— infecții supurate delimitate.

În cadrul infecțiilor gangrenoase menționăm următoarele:

— gangrena clostridiană (descrisă în cadrul gangrenei gazoase);

— gangrena streptococică (descrisă de Meleney în 1924), produsă de streptococul β-hemolitic;

— gangrena stafilococică;

— fasciita necrozantă;

— gangrena sinergică postoperatorie determinată de stafilococi și streptococi microaerofili;

— celulita crepitantă neclostridiană, produsă de coliformi și bacterioizi.

Toate leziunile necrozante cuprind modificări tegumentare și conjunctivovasculare, edem, tromboză vasculară, necroză. Manifestările clinice generale diferă foarte mult, în general îmbrăcînd aspectul unei complicații septice severe în cadrul

Scanned with OKEN Scanner

căreia pot apărea tulburări de echilibru fluido-coagulant, șoc septic, insuficiență cardio-pulmonară, renală etc.

Am prezentat aspectele particulare ale infecțiilor gangrenoase, date fiind problemele diagnostice și terapeutice legate de aceste complicații.

Formele abcedate și difuze beneficiază de măsurile terapeutice specifice acestor tipuri de complicații infecțioase, iar tabloul clinic se calchează pe manifestările cunoscute.

**Tratament**

*Profilactic.* Presupune respectarea tuturor principiilor chirurgiei aseptice și fiziologice. Acestea pot fi grupate schematic astfel:

— păstrarea condițiilor hemodinamice ale plăgii prin evitarea ischemiei și delabrării mari;

— manipulare minimă cu respectarea asepsiei;

— hemostază corectă;

— evitarea forcipresurii excesive și a compresiunii tisulare;

— înlăturarea spațiilor moarte;

— reducerea timpului operator la minimum, pentru a evita contactul prelungit inoculant;

— sutură chirurgicală corectă, cu respectarea planurilor;

— spălarea cu soluții sterile ori de cîte ori există dubii de inoculare.

*Tratamentul curativ.* Va cuprinde măsuri fizioterapice, instituite precoce, pentru a facilita îmbunătățirea condițiilor hemodinamice și biofiziologice tisulare, ce vor consta în prișnițe locale cu antiseptice, roentgenterapie, ultrascurte, ultraviolete. Asocierea acestor proceduri și individualizarea lor se vor face în funcție de momentul instituirii, precum și de evoluția plăgii. În cazul în care urmărim diminuarea durerii, îmbunătățirea circulației și evitarea fenomenelor vasculare exsudative, cu retrocedarea inflamației, se vor face aplicații de prișnițe, roentgen sau ultraviolete, căutîndu-se obținerea unei igienizări corecte. Dacă la baza fenomenelor inflamatorii stau modificări ischemice se va proceda precoce la rărirea firelor de sutură, permițînd asigurarea vascularizației corespunzătoare. În condițiile în care evoluția merge spre supurație, măsurile fiziologice vor căuta să faciliteze această evoluție și în special delimitarea procesului inflamator.

Incizia și drenajul plăgii sînt indicate ori de cîte ori aceasta prezintă semne minime de delimitare a infecției. Incizia trebuie să fie largă, corelată direct cu plaga, declivă și să abordeze toate compartimentele (frecvent supurațiile îmbracă aspect multicavitar). Tipul drenajului va fi individualizat în funcție de localizarea supurației, extensia procesului, corelația cu structurile viscerale. Abcesele superficiale se drenează preferențial prin meșă, în timp ce supurațiile profunde beneficiază de aplicația de tuburi de plastic sau de cauciuc.

Tratamentul antibiotic se va institui ori de cîte ori sînt prezente manifestări sistemice de tip infecțios sau ori de cîte ori procesul septic general continuă să evolueze după instituirea unui drenaj corespunzător. Alegerea antibioticului se va face în funcție de tabloul clinic și investigația bacteriologică. Durata tratamentului va cuprinde întreaga perioadă de manifestări clinice septice și se va extinde minimum 3—5 zile după încetarea fenomenelor febrile.

Infecțiile nelocalizate, ce îmbracă aspectul limfangitelor și al celulitelor, vor beneficia, în primul rînd, de tratament antibiotic parenteral, urmînd ca în cazul apariției semnelor de delimitare a infecției să se asocieze tratamentul chirurgical corespunzător. În plăgile supurate din practica obstetricală acordăm o importanță mare măsurilor fizioterapice și de îngrijire antiseptică locală, care facilitează delimitarea tendinței evolutive, reducînd

Scanned with OKEN Scanner

extensia locală şi manifestările sistemice, permiţînd astfel instituirea corectă şi în timp optim a procedeelor terapeutice medicale şi chirurgicale.

În concluzie, conduita va fi diferenţiată în funcţie de spectrul bacteriologic, manifestările generale şi tipul evoluţiei locale lezionale.

# 9. Reacţiile de apărare antiinfecţioasă

## Aspecte generale

Toate structurile morfologice şi *pattern*-ul sistemelor de integrare metabolică şi funcţională se realizează în dezvoltarea ontogenetică a speciei în concordanţă cu modelul informaţiei genetice. Zigotul parcurge în cursul celor 9 luni de dezvoltare intrauterină o imensitate de procese biologice, ce ajung ca la încheierea ciclului gestaţional să realizeze prin interacţiunea cu multiplele influenţe materne şi de mediu un produs biologic capabil de adaptare specio-specifică. Concomitent cu procesele de embrio-morfogeneză şi maturaţie morfofuncţională şi biochimică asistăm la procese de cuplare şi integrare a diferitelor compartimente funcţionale, precum şi la stabilirea circuitelor reacţionale faţă de diferitele agresiuni, concordante cu mesajul genetic.

Procesele de apărare antiinfecţioasă ocupă un rol fundamental în dezvoltarea intrauterină a produsului de concepţie.

Ele se conturează iniţial printr-o celulă multipotentă mezenchimală originară la nivelul sacului vitelin şi care colonizează ulterior ficatul, măduva, timusul, ganglionii limfatici, structurile viscerale. Această structuralizare celulară însoţită de diversificarea morfofuncţională cu apariţia de elemente celulare de specificitate şi potenţialitate diferenţiate, ca macrofag, polimorfonuclear, limfocit, atestă complexificarea evolutivă a diferenţierii celulare mezenchimale.

Concomitent asistăm la apariţia structurilor proteice specifice de tip imunoglobuline, precum şi a structurilor de adaptare şi reacţie nespecifică de tip kinine, fibrinogen, complement, proteină C reactivă, proteaze diverse etc.

Această diversitate de elemente este coordonată funcţional şi relaţional prin intermediul a diverşi factori umorali, endocrini şi nervoşi, realizîndu-se integrarea lor în circuitele reacţiilor sistemice postagresive. Funcţionalitatea părţilor acestor circuite este concordantă cu mesajul genetic, agresiunile pre-, intra- şi postnatale, particularităţile biocomportamentale determinate de integrarea socială etc. Răspunsul coordonator reactiv postagresiv poate îmbrăca forme şi extensie diferite, concordante cu particularităţile microorganismului, intensitatea agresiunii, intervenţia terapeutică căpătînd caracter multidimensional. Acest răspuns merge de la fenomen inflamator, imunologic, fluido-coagulant, cu afectarea porţii de intrare, pînă la modificări sistemice de integrare homeostatică, care reacţionează diferenţiat la diverse agresiuni, putînd prezenta dereglări diferite ce ajung pînă la prăbuşirea echilibrului biologic şi moarte.

Aspectele locale şi loco-regionale în cadrul patologiei infecţioase cu poartă de intrare genitală vor avea repercusiuni diferite embrio-fetale şi perinatale. Aspectele sistemice guvernează amploarea şi formele fenomenelor locale şi loco-regionale. Integrarea locală este realizată nervos şi umoral. Factorii de integrare locală, în funcţie de concentraţii, modificări hemo-

Scanned with OKEN Scanner

dinamice, modificări de echilibru fluido-coagulant, vor contribui la intrarea sau nu în funcțiune a circuitelor loco-regionale sau sistemice cu integrarea în reglarea neuroendocrină. Cuplarea în circuitul integrativ endocrin este realizată pe cele două axe: Selye și Folkoff, coordonate supramezencefalic. În cadrul cuplării endocrino-tisulare se va include sistemul renină / aldosteron / ADH, care intră în reacție concomitent sau imediat după sistemul Folkoff. Alte componente endocrine sînt reprezentate prin sistemul insular, tiroidian, hormonii anabolizanți. Hiperglicemia ce însoțește diferitele agresiuni în răspunsul imediat are la bază antagonizarea insulinei de hormonii corticoizi, adrenalină și probabil hormonul de creștere.

Augmentarea activității catabolice postagresive este întreținută de tiroxină. Pentru completarea imaginii reacțiilor metabolice postagresive adăugăm faptul că odată cu declanșarea fenomenelor catabolice apare, ca o contrareacție, accentuarea manifestărilor anabolice, fiind vorba despre o tentativă de balansare a excesului de catabolism.

## Integrarea neuroendocrină a reacțiilor de apărare antiinfecțioasă

Unificarea tuturor componentelor ce participă la realizarea apărării antiinfecțioase are la bază mecanisme complexe de reglare neuroendocrină ce se realizează etajat. Schematic această compartimentare cuprinde următoarele niveluri:

— neocortex (memoria, judecata, limbajul, inhibiția etc.), ce realizează integrarea socio-culturală;

— hipotalamusul, realizatorul integrării endocrino-vegetative și afectiv-emoționale primitive;

— sistemul limbic, ce realizează integrarea variabilă de modulare afectivă și de *pattern* comportamental al speciei. Acesta este legat intim de centrii neurovegetativi și structurile neurosecretorii și neuroendocrine subiacente. Conectarea cu sistemul reticulat explică particularitățile de integrare senzorială. Aceste modalități complexe de integrare au ca elemente efectorii structuri neurovegetative și neuroendocrine metabolice. Structurile neuro-endocrino-vegetative sînt reprezentate prin hipotalamus, și sistemul simpatomedular ce stau la baza reacției de apărare Folkoff. Structurile neuroendocrine metabolice cuprind hipotalamusul, hipofiza, corticosuprarenala, constituind calea de realizare a reacției de alarmă Selye. Sistemul limbic, prin conexiunea sa cu hipotalamusul, cu structurile corticale, realizează unificarea fenomenelor de integrare psihosomatice și viscerale, patologia de integrare putînd rezulta din inhibiție, epuizare, disarmonie integrativă.

Orice agresiune în funție de intensitate, durată, specificitate, determină o serie de reacții de răspuns în integrarea sistemică, diferit etajate, în funcție de care reacția de adaptare are amploare și coloratură diverse. În funcție de momentul agresiunii și de perturbările antrenate de aceasta putem întîlni aspecte mergînd de la patologie biochimică și imunologică pînă la patologie sistemică, cu topografie diferită. Astfel încît se conturează importanța condițiilor de viață și a antecedentelor în determinarea răspunsurilor la diverse agresiuni, inclusiv la cea infecțioasă. Particularitățile clinico-evolutive ale unei afecțiuni au la bază terenul genetic, agresiunea de peristază, maturitatea biologică, funcționalitatea sistemelor de integrare neuroendocrină, elemente ce arată complexitatea factorilor și particularitățile exteriorizării infecțiilor apărute în gestație și lăuzie.

Aderc (1971), în experiențe pe șoareci și șobolani infectați cu diverse virusuri, arată că tabloul afecțiunii depinde mai mult de trecutul și starea de echilibru biologic actual decît de particularitățile agentului viral.

Scanned with OKEN Scanner

Selye, în 1956, descrie sindromul general de adaptare care include sub aspect morfopatologic ulcere gastro-duodenale, hipertrofie corticosuprarenală, atrofie acută timico-limfatică, arătînd astfel diversitatea elementelor incriminate, precum și stereotipia de răspuns.

Experiențele efectuate de Korneva în 1967, prin care arată că stimularea electrică hipotalamică augmentează răspunsul imunitar, dovedesc particularitățile de integrare hipotalamo-hipofizară.

Fenomenele metabolice ce însoțesc reacțiile postagresive evoluează în două faze: catabolică și anabolică.

În faza catabolică asistăm la negativarea balanței azotate prin hiperorexie, hipoxie, hipovolemie cu pierderi ponderale ce pot ajunge pînă la 40% în decursul primelor 21 de zile. Fenomenele metabolice ce însoțesc acest hipercatabolism cuprind exagerarea glucogenezei, hiperglicemie, hipertermie, eozinolimfopenie, creșterea corticoizilor, a catecolaminelor, creșterea concentrației $T_3$, $T_4$, oligurie, retenție de sodiu, eliminare de potasiu, migrarea sodiului în interstiții cu crearea unei alcaloze metabolice. Aceste date ne permit înțelegerea particularităților terapiei în funcție de intensitatea fenomenelor catabolice și durata lor.

Reechilibrarea metabolică în stările septice gravidice va ține seama de particularitățile acestora precum și de labilitatea sistemului de adaptare homeostatică în care deplasările lichidiene, conversiunile proteice și metabolismul glucido-lipidic au comportament diferit calitativ și cantitativ.

Dacă în urma unei agresiuni operatorii banale pierderile în greutate în decurs de două săptămîni sînt de 4—8%, în cadrul complicațiilor infecțioase ajung la aproximativ 20%, pentru ca în stările septice supraadăugate sarcinii cu evoluție severă să ajungă pînă la 30—40%. Consumul de oxigen în peritonita generalizată crește cu peste 50% față de normal. Aceeași creștere marcată o constatăm și în ceea ce privește catabolismul azotat și glucidolipidic.

Un aspect de mare importanță practică în fiziopatologia fenomenelor catabolice postagresive este reprezentat de păstrarea riguroasă a proporției între elementele sacrificate. Indiferent de pierderile ponderale, raportul pierderilor are următoarea configurație:

— proteine — 10% din totalul masei;
— lipide — 20 % din totalul masei;
— apă și electroliți — aproximativ 65%.

Traducerea fiziopatologică a acestor fenomene are la bază procesele de limitare și interconversie metabolică, legate de biofiziologia și biochimia tisulară.

Importanța practică constă în posibilitatea coordonării balanței nutriționale după următoarele principii:

— agresiunea infecțioasă mărește necesitățile metabolice de 2—5 ori;
— agresiunea infecțioasă intensifică catabolismul proteic;
— pierderile catabolice afectează totalitatea componentelor, în proporții bine definite;
— reechilibrarea metabolică volemică acido-bazică va ține seama de particularitățile agresiunii infecțioase, precum și de bilanțul modificărilor sanguine urinare și sistemice;
— 40% din masa organismului este reprezentată de substanțe organice, din care 15% proteine, 25% lipide;
— 60% din masa organismului este reprezentată de apă și electroliți;
— interconversiunea metabolică proteine-lipide-glucide se realizează la nivelul structurilor cu greutate moleculară mică: aminoacizi — acizi grași — acid piruvic, cu asigurarea unui echilibru metabolic, fapt care duce la evitarea exceselor catabolice cu consecințe imprevizibile. Cunoașterea adaptabilității homeostatice postagresive, cu urmărirea tuturor componentelor, va permite aplicarea și realizarea unei conduite terapeutice și a unei echilibrări corespunzătoare.

Scanned with OKEN Scanner

# 10. Mecanismele de apărare antiinfecțioasă

## Mecanisme de apărare la poarta de intrare genitală

Protejarea organismului uman de pericolul iminent de agresiune microbiană, dată fiind distribuția bogată a germenilor microbieni, parazitari, virali și micotici, la nivelul tegumentelor, mucoaselor și tuturor cavităților ce comunică cu exteriorul, presupune o funcționalitate adecvată a unui complex de mecanisme de apărare locală, integrat funcțional în complexul mijloacelor regionale și sistemice. Mecanismele de apărare de la nivelul mucoasei aparatului genital prezintă o serie de particularități de colonizare și de funcționalitate dependente de echilibrul biologic, bioritm, particularitățile endocrino-metabolice, integritatea fizică și biochimică a mucoaselor etc. În cursul stării de gestație, modificările ce au loc la nivelul mucoaselor genitale, reprezentate prin particularitățile distribuției microcirculatorii, biochimiei tisulare, modificările de mucus cervical, încărcarea imunologică de pe suprafața mucoaselor și la nivelul mucusului cervical, vor influența particularitățile răspunsului la agresiunea infecțioasă.

Izolarea IgA de către Heseman și Schultze, cu demonstrarea lor de către Grigler în 1958 și de către Tamasi în 1964 la nivelul laminei proprii și pe suprafața mucoasei cervico-endometriale, lărgește sfera înțelegerii fenomenelor de apărare de la poarta de intrare genitală.

Mecanismele ce contribuie la prevenirea agresiunii microbiene la nivelul porții genitale cuprind numeroși factori specifici și nespecifici, biofizici, biochimici, celulari, care într-o armonizare complexă contribuie la păstrarea echilibrului agresiune infecțioasă-gazdă.

Prezentarea grupată a acestor mecanisme îmbracă configurația din schema de mai jos.

**Mecanisme de apărare la poarta de intrare**

- Mecanisme neimunologice
  - Fizice (integritatea mucoasei, secrețiile mucoase)
  - Chimice (lizozim, lactoferină, Interferon)
  - Celulare (fagocitare, P.M.N., macrofage)
- Mecanisme imunologice
  - Imune nespecifice (umorale, anticorpi naturali, complement, properdină)
  - Imune specifice (anticorpi specifici, mecanisme celulare imune)

Mecanismele umorale nespecifice cuprind lizozimul, ce dezintegrează bacteriile mai ales în prezența complementului, lactoferina și glicoproteinele, ce devin bacteriostatice prin cuplarea cu fierul.

Interferonul este o substanță proteică cu greutate moleculară mică ce apare în ser și secreția mucoasă fiind produs mai ales sub influența stimulilor virali, bacterieni și endotoxinici. Emodi, Just și Grob în 1973 au arătat că producția de interferon este stimulată indirect și de factorul de transfer extras din limfocitele periferice.

Alterarea integrității mucoasei cu perturbarea mecanismelor de apărare, produsă fie prin leziuni traumatice, fie prin agresiune microbiană, determină un cumul de reacții locale cu răsunet diferit sistemic, care au la bază o serie de substanțe biochimice, de structură diferită, ce direct sau prin intermediul modificărilor vasculo-

Scanned with OKEN Scanner

tisulare, locale sau sistemice, determină o serie de reacţii a căror exteriorizare locală îmbracă aspectul inflamator, în timp ce fenomenele sistemice pot merge de la manifestări minime pînă la perturbări grave, uneori ireversibile, ale biologiei organismului.

Janeway în 1968 arată că fiecare organ şi sistem este astfel aranjat morfo-fiziologic încît să prevină penetraţia bacteriană. Prezentarea mecanismelor de apărare la poarta de intrare genitală caută să redea particularităţile fiziopatologice, imunobiologice şi clinice ale agresiunilor infecţioase genitale din cursul stării de graviditate.

Aşa cum am arătat, soluţiile de continuitate la nivelul structurilor mucoasei genitale antrenează colonizarea rapidă microbiană, cu tulburarea relaţiilor normale între aceasta şi mecanismele de apărare. Perturbarea echilibrului de la poarta de intrare determină apariţia unui proces inflamator cu componentele sale: vasculară, leucocitară, umorală-biochimică, tisulară, imunologică.

Modificările vasculare îmbracă aspectul fenomenelor descrise de Cohnheim în 1867, fiind reprezentate de vasodilataţie, creşterea fluxului sanguin circulant, stază vasculară, hemoragie, creşterea permeabilităţii vasculare. La nivel genital, dată fiind creşterea de 2—10 ori a fluxului sanguin circulant, determinată de gestaţie, aceste modificări vor îmbrăca aspecte mult mai pronunţate, cu repercusiuni diferite locale, loco-regionale sau sistemice. În determinismul fenomenelor însoţitoare vasculare un rol important îl joacă modificările de echilibru fluido-coagulant, de biochimie şi fiziologie tisulară induse de sarcină.

Fenomenele exsudative vasculare sînt mult mai pronunţate în cursul sarcinii, ele avînd la bază perturbările funcţionale şi organice de la nivel capilar, caracterizate din punct de vedere microscopic electronic, prin distanţarea structurilor epiteliale, cu creşterea spaţiilor intercelulare, ce permite exsudarea plasmei cu încărcătură bogată proteică. Modificările biochimice şi funcţionale ale componentelor mucopolizaharidice şi proteoglicanice de la nivelul endocapilar şi al structurilor conjunctive perivasculare induse de sarcină explică severitatea acestor fenomene în cadrul agresiunilor infecţioase sau de altă natură. Medierea respectivelor fenomene are la bază o serie de substanţe biochimice ca histamina, bradikinina, prostaglandinele şi o serie de alţi factori biochimici şi enzimatici. Particularităţile microcirculaţiei pelvi-genitale şi ale relaţiilor vasculo-conjunctive în cursul stării de gestaţie reprezintă factorii fundamentali ce stau la baza exteriorizării diferite a componentei exsudative şi vasculare în cursul stării de gestaţie.

Componenta leucocitară ce cuprinde un lanţ de fenomene, începînd cu marginaţia leucocitară, aderenţa endotelială, diapedeza, migrarea chimiotactică spre zonele de colonizare bacteriană şi fagocitoză, se adaugă modificărilor exsudative.

Fenomenele de marginaţie leucocitară rămîn în mare parte misterioase deoarece încercările de reproducere experimentală, prin folosirea diverşilor mediatori biochimici, nu poate reda aspectul întîlnit în cadrul agresiunii infecţioase.

Datele acumulate în urma diverselor studii sugerează că la baza marginaţiei leucocitare ar sta cationii bivalenţi, AMP ciclic, prostaglandina E şi histamina.

Migraţia leucocitară pare a avea loc, aşa cum o demonstrează studiile efectuate de Majno şi colab. prin cercetări de microscopie electronică, la nivelul joncţiunilor interendoteliale. Dinamica migraţiei pare a fi influenţată de particularităţile agentului etiologic, de etapa şi tipul evolutiv al inflamaţiei. Astfel, în cadrul unei inflamaţii acute bacteriene piogene asistăm la o migraţie predominantă de polinucleare, pentru ca în cadrul unei inflamaţii nepiogene fluxul migrator iniţial de polinucleare să fie înlocuit de monocite.

Scanned with OKEN Scanner

Actualmente nu este cunoscut mecanismul de inițiere și control al migrației monocitare.

Cercetările existente par a opinia pentru componente plasmatice, proteice, în cadrul cărora intră și fracțiunea $C_5$, ca elemente de inițiere a proceselor de chimiotactism pentru leucocitele polimorfonucleare, restul fenomenelor fiind de domeniu ipotetic.

Componenta umorală biochimică are la bază două categorii de mediatori de inducție;

— mediatori exogeni derivați din produsele microbiene;

— mediatori endogeni proveniți din ariile tisulare lezate.

Mediatorii exogeni cuprind totalitatea elementelor de dezintegrare și metabolism microbian ce intervin în declanșarea reacțiilor locale sau sistemice postagresive.

Mediatorii endogeni cuprind substanțele biochimice active derivate din plasmă sau din țesuturi, care contribuie la activarea mecanismelor de apărare antiinfecțioasă.

Mediatorii plasmatici sînt reprezentați prin cele trei mari sisteme ce formează un complex funcțional unitar: sistemul complementar, sistemul kininic și sistemul fluido-coagulant.

Sistemul complementar cuprinde o serie de componente plasmatice ce reacționează între ele în anumite secvențe, îmbrăcînd un aspect de activare cascadică.

Activarea complementară poate fi realizată prin două căi:

— calea clasică, a cărei activare este declanșată de conflictul antigen-anticorp;

— calea alternă properdinică activată de endotoxină și complexe imune.

Funcționalitatea și interrelațiile componentelor complementare sînt reprezentate în schema alăturată (fig. 21).

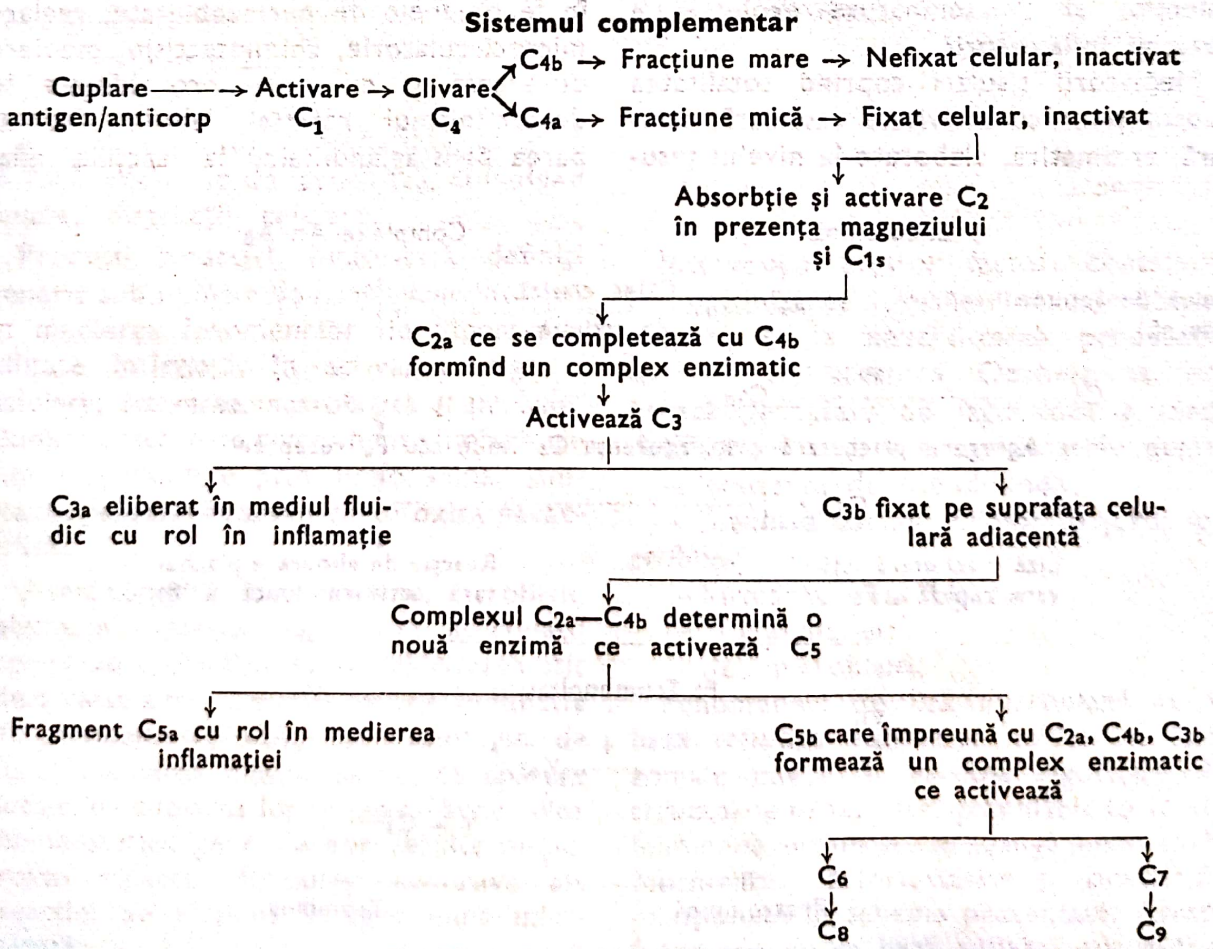



*Fig. 21. — Sistemul complementar.*

Sistemul kininic contribuie alături de celelalte două sisteme la declanșarea fenomenelor inflamatorii. Activarea acestui sistem se realizează prin intermediul activării factorului XII (Hageman), care de fapt realizează unificarea funcțională a celor trei sisteme menționate. Factorul Hageman este activat prin contactul cu suprafețe electric negative sau cu materiale biologice diverse: colagen, tripsină, endotoxine etc.

Activarea factorului XII declanșează fenomene cascadice, activatorii, coagulante, fibrinolitice, kininice și complementare. În schema de mai jos prezentăm interacțiunea funcțională a celor două sisteme, complementar și de coagulare.

Sistemul fluido-coagulant are la bază mecanismele de activare a proceselor de coagulare și fibrinoliză ce joacă un rol important în limitarea procesului infecțios și în semnătura evolutivă a reacției inflamatorii.

Mediatorii tisulari cuprind totalitatea substanțelor cu activitate vasculară, celulară, enzimatică, elaborate la nivelul țesutului lezat. Această gamă de factori poate fi grupată în amine vasoactive, acizi grași, enzime lizozomale, produși bioactivi limfocitari.

Aminele vasoactive cuprind histamina și 5-hydroxitriptamina (serotonina). Ele se găsesc la nivelul mastocitelor, bazofilelor, trombocitelor și al diverselor structuri tisulare. Eliberarea lor are loc sub influența diferitelor agresiuni fizice, chimice, biologice. Ambele amine intervin în contractilitatea mușchiului neted vascular precum și în dirijarea fenomenelor de permeabilitate și anafilactice.

Acizii grași cuprind totalitatea structurilor acide lipidice ce intervin în fenomenele de anafilaxie și de mediere biochimică, grupate în cele două mari categorii: substanțe de mediere anafilactică și prostaglandine.

Substanțele lipidice menționate intervin în fenomenele de permeabilitate, reglare microcirculatorie, chimiotactism, mediere dureroasă și cu mare probabilitate în determinismul reacției febrile. Participarea prostaglandinelor la reacțiile infla-

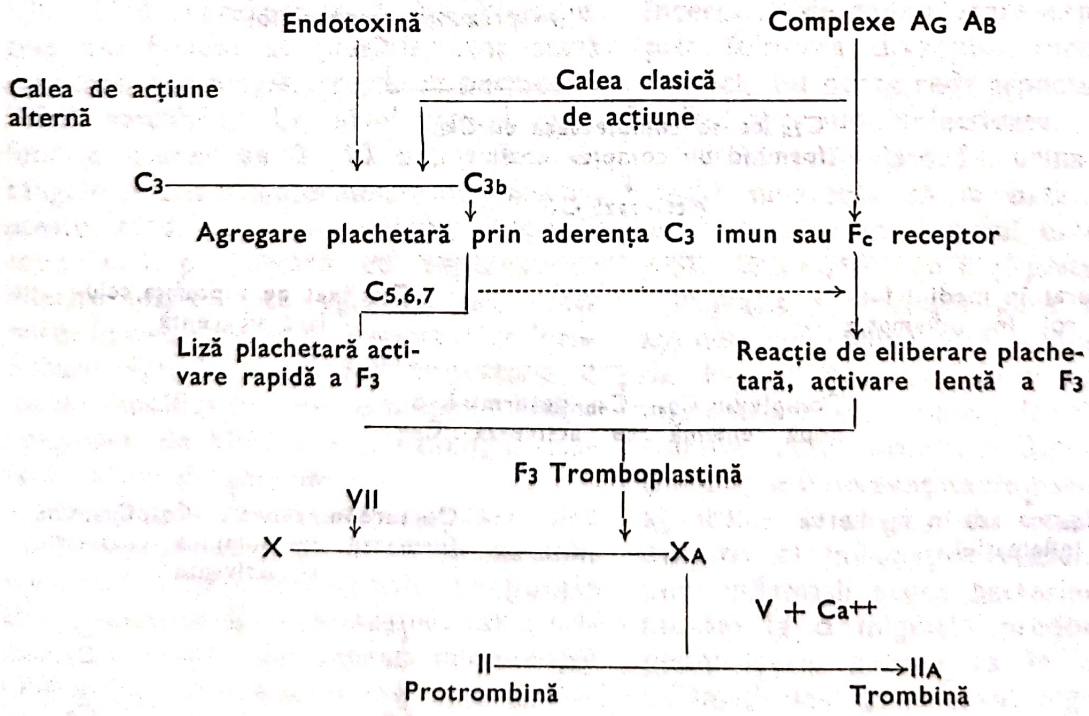



*Fig. 22. — Relațiile între sistemul complementar și sistemul fluido-coagulant în agresiunile septice.*

matorii este dovedită cert și explică eficacitatea terapiei antiinflamatorii nesterolice (brufen, fenilbutazonă, indometacin etc.) care are la bază inhibarea prostaglandinsintetazei ce catalizează biosinteza prostaglandinei.

Componenta enzimatică lizozomală cuprinde mediatorii biochimici eliberați din lizozomii neutrofilici: proteine cationice, proteaze acide și proteaze neutre. Proteinele cationice determină creșterea permeabilității vasculare și atracția chimiotactică a monocitelor. Proteazele acide deși *in vitro* determină lezarea membranei bazale, acțiunea lor *in vivo* este necunoscută. Efectul proteazelor neutre constă în degradarea structurilor conjunctive (colagen, elastină, membrană bazală renală, cartilaj, fibrinogen) și este contrabalansat *in vivo* de alf $a_1$-antitripsină.

Eliberarea factorilor lizozomali ține de două mecanisme:

— mecanism citotoxic;

— mecanism secretor.

Inducția celor două mecanisme ar avea la bază fenomene de fagocitoză, complexe imune, distrucții celulare.

Produșii bioactivi, limfocitari, definiți generic sub numele de *lymphokine* intervin în medierea fenomenelor de hipersensibilitate întîrziată, în activarea migrării celulare, activarea macrofagică și probabil chimiotactică. Alte componente limfocitare sînt reprezentate prin limfotoxine, substanțe proteice cu acțiune citotoxică nespecifică.

Acest complex de mecanisme, microbian, plasmatic, vascular, tisular, în interrelații complexe contribuie la exteriorizarea atît de diversă a reacției inflamatorii. În funcție de particularitățile agentului etiologic, de funcționalitatea mecanismelor de apărare locale, de cuplarea lor în cadrul sistemelor homeostatice generale vor rezulta numeroase aspecte clinice și evolutive ale reacției de răspuns la agresiunea infecțioasă.

Limitarea locală a agresiunii septice ține de factori umorali, plasmatici și tisulari, precum și de factorii celulari, sanguini și ficși:

Înlănțuirea fenomenelor umorale și tisulare de la nivelul porții de intrare poate fi prezentată în configurația următoare:

Cuplarea mecanismelor complementare și anticorpice

↓

Opsonizarea microbiană

↓

Fagocitoză

↓

Formarea de fagolizozomi

↓

Omorîrea germenului la care participă o serie de mecanisme

↓

- Proteine cationice
- Lizozim
- Factori biochimici modificări de pH
- Substanțe chimic-active
  - Lactoferină
  - $H_2O_2$
  - Anioni superoxilici

Intervenția acestor factori contribuie la opsonizarea germenilor microbieni, precum și la neutralizarea produselor toxinice ale acestora. Opsonizarea facilitează procesele de fagocitoză a căror desfășurare cuprinde următoarele etape:

— emiterea de pseudopode;

— fuziunea pseudopodelor în jurul microbilor;

— formarea unui fagozom;

— degranularea;

— liza microbiană.

Fenomenele de liză microbiană au la bază acțiunea enzimelor hidrolitice lizozomale emise în vacuola fagocitară de structurile lizozomice, granulare. La aceste fenomene enzimatice se adaugă fenomenele biochimice, bacteriostatice și bactericide menționate în schema prezentată. Aceste fenomene au la bază activări enzimatice

Scanned with OKEN Scanner

mieloperoxidazice, procese de iodinare, de biosinteză cloraminică şi aldehidică.

Acest complex de fenomene explică variabilitatea modificărilor locale şi sistemice, particularităţile clinice şi necesitatea individualizării terapeutice, bazată pe cunoştinţe de fiziopatologie, experienţă clinică şi investigaţie hematologică, biochimică şi fluido-coagulantă complexă.

Eşuarea mecanismelor de apărare la nivelul porţii de intrare determină extensia loco-regională şi sistemică a agresiunii infecţioase sau dezechilibrarea gravă a mecanismelor homeostatice de apărare postagresivă. Factorii ce contribuie la depăşirea barierelor locale pot fi grupaţi în:

1) factori locali ce cuprind soluţii de continuitate anfractuoase, patologie de aport vascular, prezenţa de ţesuturi nevascularizate ce împiedică accesul factorilor umorali, celulari şi imunologici la nivelul focarului infecţios, prezenţa de ţesuturi străine, prezenţa unui potenţial redox scăzut ce favorizează dezvoltarea anaerobilor;

2) factori generali:

— tulburări nutriţionale, carenţe proteice, minerale;

— deficit de factori umorali (complement, imunoglobuline);

— deficite leucocitare numerice sau calitative (neutropenie agranulocitoză). Deficitele funcţionale, leucocitare au la bază factori extrinseci şi intrinseci care perturbă desfăşurarea normală a etapelor de migrare fagocitară şi distrucţie microbiană;

3) factori de agresiune microbiană, ce ţin de gradul invaziei, virulenţa germenilor, asociaţiile patogene, extensia distrucţiei tisulare.

Din interacţiunea factorilor menţionaţi rezultă diferitele forme de exteriorizare ale reacţiei inflamatorii, de la forma exsudativ-cataralâ pînă la forma necrozantă. Consecinţele locale, loco-regionale şi sistemice ale inflamaţiei îmbracă aspecte diverse în funcţie de particularităţile structurii afectate, funcţionalitatea mecanismelor de apărare, agentul etiologic şi conduita terapeutică adoptată. Astfel, dacă în cadrul inflamaţiei endometriale forma frecventă de exteriorizare este exsudativ-cataralâ sau ulcerativ-pseudomembranoasă, în reacţia peritoneală procesul exsudativ determină fenomene de coagulare cu formare de false membrane, ce ulterior sînt colonizate fibroblastic, ducînd la apariţia de structuri conjunctive organizate, ce stau la baza patologiei viscero-pelviene aderenţiale postinflamaţie peritoneală. În cadrul acestei patologii, afectarea funcţiei ovariene şi tubare se va repercuta în grade diferite asupra funcţiei aparatului de reproducere feminin.

# 11. Elemente de biologie virală

Pe scara biologică, virusurile sînt entităţi definite de o serie de proprietăţi diferite de ale altor microorganisme. Includerea virusurilor în categoria «microorganismelor» este încă o problemă controversată şi are la bază întrebarea: «sînt virusurile entităţi biologice vii sau nu?» Părerile biologilor, virusologilor, biochimiştilor, epidemiologilor şi altor specialişti, care lucrează într-un fel sau altul cu virusurile, sînt pe cît de diverse pe atît de opuse.

Aşa cum rezultă şi din tabelul 8, virusurile pot fi definite printr-o serie de caracteristici:

Scanned with OKEN Scanner

*Tabelul 8*

**Cîteva caracteristici biologice comparative ale virusurilor față de alte microorganisme**

| | Conținut în acizi nucleici | Prezența ribozomilor proprii | Mod de multiplicare | Creștere pe medii sintetice |
|---|---|---|---|---|
| Bacterii | ADN+ARN | + | fisiune binară | + |
| Rickettsii | ADN+ARN | + | ,, | + |
| Micoplasme | ADN+ARN | + | ,, | + |
| Virusuri | ADN sau ARN | + | autoreplicare | — |

— Conține numai unul din cei doi acizi nucleici, ADN sau ARN, ceea ce a stat la baza clasificării moderne în dezoxiribovirusuri și ribovirusuri.

Reproducerea virusurilor se face prin autoreplicarea propriului acid nucleic.

— Acidul nucleic viral conține informații genetice pentru declanșarea sintezei unor enzime necesare edificării componentelor lor lipido-proteice, sau dimpotrivă pentru blocarea sintezelor enzimatice ale celulei-gazdă, care ar împiedica autoreplicarea virală.

— Folosesc sistemul de asamblare oferit de ribozomii celulei gazdă.

— Sînt complet parazitare.

În general, acizii nucleici virali iau forma celor celulari, dar se cunosc și excepții. Astfel, deși la majoritatea dezoxiribovirusurilor cunoscute, acidul nucleic este dublu catenar, se cunosc și virusuri cu ADN cu configurație monocatenară cum sînt cele din grupa Parvo. La fel, în categoria virusurilor ARN monocatenare, virusurile din grupa Rao (Respiratory and Enteric Orphan Viruses) au configurația acidului nucleic dublu catenară.

La virusurile ADN, acidul nucleic servește pentru sinteza unui ARN specific necesar edificării componentelor de înveliș, pe cînd la virusurile ARN, acidul nucleic îndeplinește două funcții: inițiază sinteza de noi molecule de ARN viral la sinteza proteinelor proprii de înveliș.

Încadrarea virusurilor în una din cele două categorii se bazează deci pe cantitatea și configurația acidului nucleic, dar și pe morfologia virionului.

*Tabelul 9*

**Unele caracteristici ale principalelor grupe de virusuri**

| | Greutatea moleculară a acidului nucleic ($10^6$ daltoni) | Mărimea virionului în Å | Forma virionului | Simetria |
|---|---|---|---|---|
| *Virusuri 5 ADN* | | | | |
| Herpes | 55—92 | 1000—1500 | hexagonal | icosahedrală |
| Adeno | 20—25 | 800—900 | sferic | icosahedrală |
| Papova | 3—5 | 300—500 | sferic | icosahedrală |
| Pox | 160—200 | 3000—2000 | paralelipipedic | complexă |
| Parvo | 2 | 200—1000 | sferic | icosahedrală |
| *Virusuri 8 ARN* | | | | |
| Myxo | 2—4 | 800—900 | aproape sferic | helicoidală |
| Paramyxo | 7—8 | 900—1200 | pleomorf | helicoidală |
| Picorna | 2 | 200—300 | sferic | icosahedrală |
| Encephalo | 2 | 500 | sferic | cubică |
| Rhabdo | 6 | 1700—700 | glonte | helicoidală |
| Leuko | 10—12 | 1100 | aproape sferic | complexă |
| Reo | 10 | 750 | sferic | icosahedrală |

Scanned with OKEN Scanner

Proteinele virale de înveliș nu se găsesc niciodată în celulele normale neinfectate, ele fiind absolut specifice pentru virusul dat. Aceste proteine sînt construite pe baza capacității genetice a virusului de a specifica secvențele de aminoacizi ale proteinelor din care este alcătuită capsida. Se cunoaște, cel puțin pentru fagi și unele virusuri simple, că imediat după infecția virală are loc sinteza mai multor enzime specifice sub controlul acidului nucleic viral care: scindează molecula de acid nucleic (ADN) normal celular, o convertește, îi adaugă grupări specifice și declanșează sinteza de proteine specific virale.

Morfogeneza virală se petrece în etape, prin mecanisme care deși sînt cunoscute, în linii generale, prezintă încă multe necunoscute. Nici o etapă nu se declanșează pînă ce etapa anterioară nu a fost încheiată.

În principiu, sinteza proteinelor virale se produce după aceleași mecanisme ca și pentru celula-gazdă. Deși în unele cazuri sinteza componentelor virale specifice funcționează — cel puțin o perioadă, — paralel cu activitatea metabolică normală a celulei, totuși, în cea mai mare parte din cazuri, se produce o comutare a unei importante părți din activitatea de sinteză a celulei către sinteza de elemente specific virale.

În cazurile în care virusul acționează brutal, întreaga sinteză de acizi nucleici celulari este abolită, se distrug toate matricele de ARN ale gazdei, care sînt înlocuite de ARN matriceal nou, codificat de acidul nucleic viral. În general se admite azi că, cu cît un virus conține mai mult acid nucleic, cu atît el este mai capabil să deturneze sinteza proteică normală a celulei. Practic, genele conținute de acidul nucleic viral blochează toate releele de sinteză celulară care nu sînt necesare sau împiedică viitoarea sinteză virală. S-a observat, de exemplu, că înainte de a fi distruși, cromozomii celulei-gazdă nu mai funcționează.

Inițierea unei infecții virale presupune în mod necesar pătrunderea în celulă a unei molecule de acid nucleic viral intact.

Modul de pătrundere a unui virus într-o celulă este dependent de o serie de factori cunoscuți, cum ar fi natura celulei-țintă, particularitățile ei de regn și specie, precum și de o serie de factori necunoscuți sau mai puțin cunoscuți.

De regulă, infecția virală debutează prin atașarea virionului la peretele celular, existînd și din acest punct de vedere un anumit grad de specificitate a atașării. Pentru ca o celulă să fie abordabilă pentru un anumit virus, ea trebuie să aibă pe suprafața membranei citoplasmatice receptori specifici și complementari pentru proteinele învelișului capsidal al virusului infectant.

Pentru ca atașarea să se producă este de asemenea necesară o anumită concentrație ionică a mediului ambiant, deoarece atașarea pare să se producă prin forțe electrostatice, ceea ce face ca un virus odată atașat să nu mai poată fi desprins decît cu foarte mare greutate.

Temperatura pare să nu influențeze procesul de atașare, de vreme ce ea se poate produce atît la temperatura normală a sistemului celular dat, cît și la temperaturi scăzute. Evoluția în continuare a procesului infecțios este însă strict condiționată de temperatură.

Atașarea și chiar pătrunderea în celulă a unui virus nu este însă o condiție suficientă pentru realizarea unei infecții, deoarece este necesară și respectarea specificității de gazdă. Din acest punct de vedere se disting două situații; celule care pot asigura multiplicarea unui virus, numite « celule permisive », și celule în care virusul deși poate pătrunde, nu se poate multiplica, numite « celule nepermisive ».

Timpul necesar perioadei de atașare este variabil și poate fi prelungit sau

Scanned with OKEN Scanner

scurtat prin acționarea asupra unor factori fizici și chimici ai ambianței în care se produce procesul.

Pătrunderea virusului în celulă poate genera o multiplicare activă, urmată de distrugerea celulei (efectul litic al infecției virale), sau poate fi urmată de o dispariție a virusurilor și de multiplicarea anormală a celulei-gazdă (efectul transformant al infecției).

Deși există o serie de caracteristici comune, replicarea virusurilor din cele două mari grupe: dezoxiribovirusuri și ribovirusuri, prezintă particularități specifice.

*Replicarea dezoxiribovirusurilor*

Deși există numeroase observații asupra particularităților de replicare a diverselor grupe de virusuri din această categorie, se pot nota totuși etapele replicării în cadrul unei scheme care cuprinde:

— transcripția regiunii specifice a ADN-ului viral;

— atașarea ARN viral la polizomii celulei-gazdă;

— sinteza unei proteine specifice virale « timpurii », cum sînt enzimele virus-specifice;

— replicarea ADN-ului viral;

— o a doua transcripție de multiplicare de pe ADN-ul viral parental, sau chiar de pe ADN-ul nou produs;

— fabricarea proteinelor « tardive » prin transcripție de pe ARN. Este vorba de proteinele capsidate sau alte proteine structurale implicate în funcțiile regulatoare ale infecției virale:

— asamblarea finală cu formarea virionilor noi.

Evoluția replicării poate îmbrăca două aspecte, în funcție de natura asociației între virus și celula-gazdă.

1. Integrarea genomului viral în ADN-ul celulei gazdă, ce produce și multiplicarea acidului nucleic viral odată cu cel al gazdei. Urmarea o constituie transformarea calităților celulei-gazdă fără producerea de noi particule virale.

2. Replicarea separată a genomului viral, în care caz pot apărea cîteva situații deosebite de finalizare a procesului replicativ;

a) celula este omorîtă — dacă este vorba de virusuri citocide;

b) virusurile necitocide, fie că produc o infecție latentă în care procesele replicative virale și celulare merg un timp paralel, fie că induc transformarea celulei-gazdă, fără producerea de noi particule virale.

Desigur, fiecare grupă de virusuri din categoria dezoxiribovirusurilor are particularitățile sale de replicare. Astfel, virusurile din grupa Pox se multiplică exclusiv în citoplasmă, pe cînd herpesvirusurile au toate stadiile replicative în nucleu, cu excepția sintezei proteinelor tardive.

Sinteza ADN-ului viral, la virusurile herpes, se produce în nucleu, ca și asamblarea capsidei de tip icosahedral, dar sinteza proteinelor specific virale are loc în citoplasmă, pe poliribozomi. Acidul nucleic al virusurilor herpes conține o cantitate mare de guanină și citozină, ceea ce face ca ADN-ul viral să edifice ARNt.

Primele proteine virale detectabile sînt nestructurale, probabil enzime sintetizatoare de ADN, deoarece sinteza proteinelor structurale depinde de sinteza premergătoare a ADN-ului viral. Virusurile herpes induc sinteza de timidinkinază și ADN-polimerază în stadiile foarte timpurii ale infecției virale.

Rata sintezei proteinelor timpurii și a celor structurale este diferită pe parcursul procesului de replicare virală. Astfel, dacă inițial proteinele nespecifice (timpurii) au o rată de sinteză mai accelerată, către sfîrșitul procesului de replicare virală ea scade, observîndu-se o intensificare a ratei de sinteză a proteinelor de înveliș. Din totalul ADN-ului viral

Scanned with OKEN Scanner

produs în nucleu, numai o parte (circa o cincime) este încorporat în virioni, restul funcționînd ca matrice pentru sintezele următoare, fiind deosebit de al celulei-gazdă prin densitatea sa mai ridicată și prin rezistența crescută la dezoxiribonuclează (fiind probabil protejat de învelișul proteic).

Folosindu-se ca marker conținutul mai ridicat în guanină și citozină al virusurilor herpes, s-a stabilit un orar al proceselor de replicare virală.

Astfel, ADN-ul viral se sintetizează între a 2-a și a 8-a oră după infecție, proteinele structurale între 2,5 și 10 ore, proteinele nestructurale induse de virus între 2 și 5 ore, ARNm viral la circa 4 ore de la infecție, iar primele particule virale noi apar la 7—10 ore de la infecție. Maturarea virusurilor herpes se face prin înmugurire la membranele celulare (nucleare, citoplasmatice sau veziculare), rezultînd particula matură cu dublu înveliș (capsidă și pericapsidă).

*Virusurile herpes* rămîn atașate la celulă o perioadă mai lungă de timp, virionii fiind eliberați de pe membrană în grupuri mici sau prin excitarea vacuolelor. Apariția virionilor neînveliți se datorește fie unor desincronizări în procesul de sinteză virală, fie distrugerii celulei, cuprinzînd un număr de particule nematurate (fig. 22).

*Replicarea ribovirusurilor*

Virusurile din această categorie au un ciclu replicativ în general mai scurt ca dezoxiribovirusurile, deși virusurile din grupele Reo sau Leuko se replică mai încet.

Replicarea acidului nucleic are loc după schema clasică, descrisă de Wattson și Crick, cu ajutorul unui « intermediar replicativ », prin care acidul nucleic viral monocatenar devine, cel puțin pentru o perioadă, dublu catenar.

În general, procesul replicativ viral produce o inhibiție tardivă a sintezei normale de acizi nucleici și proteine ale celulei-gazdă, deși se cunosc cazuri și de inhibiție timpurie a sintezei de proteină celulară (virusul polio).

Sinteza acidului nucleic viral are loc, în general, în citoplasma celulei-gazdă, dar și din acest punct de vedere există excepții: virusurile din grupele Myxo și Cenko își sintetizează acizii nucleici în nucleul celulei gazdă.

Studiul intensiv al virusului polio sugerează că acidul nucleic al ribovirusurilor acționează ca propriul său mesager.

Proteinele virale se sintetizează de asemenea în citoplasmă. Asamblarea nucleocapsidelor virale se produce de asemenea în citoplasmă, excepție făcînd din nou grupele Myxo și Leuko.

Maturarea și eliberarea ribovirusurilor se produce prin înmugurire, fie la nivelul membranelor citoplasmatice, fie în vacuolele citoplasmatice din care virionii se eliberează prin liză celulară.

Dintre virusurile ARN, numai membrii grupei Picorna sînt neînvelite. Acestea se maturează din așa-zișii « corpi sintetizatori », situați în citoplasmă și protejați de o membrană lipoproteică. Virionii sînt eliberați prin liză celulară.

Reovirusurile, singurele care conțin ARN monocatenar, au întregul ciclu replicativ în citoplasmă, în preajma aparatului fuziform, și rămîn celulo-asociați pînă cînd celula este distrusă.

## Modificările produse de virusuri în celule

Relațiile între virus și celula-gazdă pe parcursul procesului infecțios declanșează, conturează și dau finalizare modificărilor reunite sub termenul generic de efect citopatic. Deși inițial termenul se referă la modificările obținute pe culturile de celule, fiind considerat chiar

Scanned with OKEN Scanner

un artefact de laborator, — datorită cantităţilor mari de virusuri folosite în experienţe, — astăzi nu constituie nici o greşeală extrapolarea conţinutului fizic al termenului la situaţiile întîlnite în diverse infecţii virale *in vivo*. Şi aceasta pentru că în esenţă efectul citopatic este rezultanta interacţiunii dintre mecanismele celulare reglatoare ale activităţii metabolice normale şi producţia şi transcripţia genomului viral după infecţie.

Cronologic, efectul citopatic debutează cu alterările produse la nivelul membranei celulare, ca urmare a procesului de ataşare şi penetrare activă a virusului în celulă.

Acest prim pas al efectului citopatic este datorat acţiunii proteinelor-enzime conţinute în anvelopa virală, cîştigate de virus, în cursul maturării, de la celula-gazdă.

Astfel, aproape toate virusurile conţin în anvelopă ATP-ază de origine celulară, unele conţin hemolizine, enzime de tipul esterazelor de origine lizozomală, iar altele conţin neuroaminidază (Hermadsan, 1961; Mallucci, 1965 etc.).

Cu ajutorul acestei dotări enzimatice, virusurile acţionează asupra componentelor membranei celulare, degradînd mucopolizaharidele prin scindarea acidului sialic sau degradînd componedele lipidice şi lipido-proteice.

Un mare număr de virusuri produc în culturile de ţesuturi fenomenul de polikariocitoză. Experimental s-a dovedit că se poate vorbi de o polikariocitoză timpurie, legată de fenomenele de degradare a structurilor lipofilice ale membranei celulare în procesul de ataşare şi penetrare a virusului în celule şi de o polikariocitoză mai tardivă controlată de genomul viral, cum este cazul grupurilor paramixo, leuko sau herpes (Roizman, 1962). În esenţă este vorba de un tip de sincitializare rezultat prin unificarea celulelor infectate cu cele neinfectate. Dar această unificare pare să fie controlată şi de apariţia de noi componente antigenice la suprafaţa celulelor.

Aceşti noi determinanţi antigenici pot fi componente structurale virale sau resturi celulare în diverse stadii de alterare (Walkins, 1965). În acest sens, celulele infectate cu unele ribovirusuri exprimă la suprafaţa lor antigeni virali incompleţi, care sînt îmbrăcaţi de membrana celulară şi eliberaţi ca virioni incompleţi. La fel se întîmplă şi în cazul unor virusuri herpetice.

Traversarea peretelui celular de către un virus — citocid sau necitocid — declanşează activarea stadială a aparatului lizozomal celular. A. Allison (1967) foloseşte ca marker A.T.P.-aza şi observă că procesul debutează cu permeabilizarea membranei lizozomale, urmată de difuzarea hidrolazelor acide lizozomale în citoplasmă, perinuclear, şi în final de dispariţia enzimelor prin difuzie sau inactivare. Unele virusuri pot produce numai primul stadiu al activării, aşa cum se întîmplă cu virusurile transformante. Din contră, virusurile cu efect citocid pot produce declanşarea tuturor stadiilor de activare lizozomală prin însăşi moartea celulei-gazdă.

Multiplicarea virusurilor în celula-gazdă produce nu numai deturnarea sintezelor proteice normale, dar şi o intensificare a întregului proces, ceea ce face ca celula să prezinte un reticul endoplasmic bogat, un aparat Golgi dilatat, cu semne de activitate intensă, creşterea numărului de mitocondrii şi de ribozomi agregaţi sub formă de rozete polizomale. La nivelul nucleului se produce o sfacelare a membranei nucleare cu crearea de largi buzunare. Cromatina se dispune sub formă de grunji sau bandelete marginale.

Încă înainte de apariţia virusurilor neoformate, în celulă încep să apară alterări morfologice datorate produselor citotoxice rezultate din translaţia şi transcripţia genomului viral şi a proteinelor necesare maturării virale. Alterările morfologice sînt de regulă ireversibile şi conduc spre alterări funcţionale (tume-

Scanned with OKEN Scanner

fierea celulelor endoteliale, scăderea excitabilității celulelor nervoase etc.), terminate cu moartea celulei.

În ultimele două decenii, s-au acumulat o serie de date privind efectul produs de virusurile oncogene asupra culturilor de țesuturi. Un prim efect decelabil pe monostraturile de culturi celulare este lipsa inhibiției de contact care face ca celulele să se dezvolte pluristratificat. Se pare că fenomenul este datorat creșterii componentelor mucopolizaharidice de la suprafața membranei celulare, cu schimbarea consecutivă a încărcăturii electrice (Abercrombie, 1968).

Alături de alterările metabolice intime, de alterările morfologice și de intensificarea ratei de multiplicare, virusurile oncogene produc și alterări cormozomiale care se transmit în serie la populația celulară a unei tumori. Inducția modificărilor cromozomiale se pare că este datorată unor virusuri « oncogene » de tipul ARNm sau fragmente de ARN care au capacitatea de inducere a tumorii inițiale prin transplant, deși noile celule tumorale dezvoltate la gazda primitoare a transplantului au caracterele cromozomiale specifice ale receptorului și nu ale donorului.

O altă caracteristică importantă a relației între virusul oncogen și celula-gazdă este creșterea rezistenței celulei infectate la reinfecția cu alte virusuri și chiar cu același virus.

Unul dintre cele mai importante aspecte ale patogenității virusurilor oncogene îl reprezintă supresia indusă la nivelul celulelor imunoefectoare. Încă din 1970 Notkius arată că infectarea liniilor de șoareci susceptibili cu virusuri leucemogene, care induc proliferări maligne în sistemul reticuloendotelial, este însoțită de supresia răspunsului imun împotriva unei largi varietăți de antigene, netezind calea spre evoluția unui proces neoplastic.

Astăzi se știe că o varietate întreagă de virusuri (atît ARN cît și ADN), oncogene sau nu, induc supresia răspunsului imun la nivelul celulelor formatoare de anticorpi. Nu este încă clar dacă virusurile deturnează activitatea imunocitelor sau acționează chiar la nivelul celulelor precursoare celor formatoare de anticorpi, avînd ca rezultat introducerea în circuitul imunologic a celulelor nestimulate încă, deci imunoindiferente (Friedeman și Ceglovski, 1972).

Virusurile complete și infecțioase, precum și fracțiunile lor antigenice au, de asemenea, largi implicații în procesele de agresivitate limfocitară, în mecanismele de recunoaștere și distrugere a celulelor transformate, așa-zisele celule țintă. Astfel se știe că limfocitele preluate de la donatori normali atacă și distrug celulele purtătoare de transformări datorate virusurilor, în prezența anticorpilor produși împotriva virusului transformant (Perlman și Holm, 1970). Acest mecanism distructiv poate avea loc și fără prezența anticorpilor, dacă celulele imunoefectoare sînt sensibilizate în prealabil.

Este de notat, însă, că citotoxicitatea nu este o funcție a multiplicării tumorale induse de un virus. Astfel se știe că la limfocitele umane, citotoxicitatea maximă se înregistrează înainte de creșterea sintezei de ADN și, mai mult, antimetaboliții care apar în urma infecției virale și care conduc la suprimarea completă a sintezei de ARN și ADN sau proteină nu afectează potențialul citotoxic al limfocitelor.

În multe cazuri, mecanismele care ar trebui să combată o infecție virală devin ele însele o cauză de vătămare asociată cu boala virotică — boala autoimună. Observațiile în acest sens au început să fie elucidate în jurul anului 1950, studiindu-se coriomeningita limfocitară infecțioasă, în care semnele de boală nu apăreau în timpul perioadei de multiplicare virală activă, ci imediat după apariția anticorpilor serici specifici.

Notkius și Kopowski (1973), studiind intervenția virală în bolile autoimune,

Scanned with OKEN Scanner

iau în considerație cîteva posibilități. Astfel, combinarea antigenului viral cu proteine celulare poate conduce la crearea unui determinant antigenic nou, transformînd respectiva celulă sau țesut în țintă pentru celulele efectoare ale sistemului imun. O altă posibilitate ar fi ca infecția virală să atenueze unele gene care, în mod normal, sînt reprimate, rezultînd producția de substanțe proteice antigenice *non self*. Se mai incriminează și posibilitatea ca celulele sistemului imun să producă, sub influența infecției virale, anticorpi împotriva unor țesuturi proprii.

Una din importantele probleme ale patogeniei infecțioase virale din ultimii ani a fost generată de întrebarea dacă nu cumva limfocitele ar putea să acționeze, în realitate, ca agenți de producere a tumorilor, cunoscîndu-se incidența mare a limfoamelor la oameni sau animalele de experiență al căror sistem limfatic a fost stimulat cronic.

Pornind de la faptul că o serie de virusuri (al mononucleozei infecțioase la om sau virusul leucemogen la șoarece) trăiesc latent în limfocite, s-a încercat stimularea nespecifică prin grefe de piele —, urmărind să se vadă dacă prin aceasta nu se stimulează și replicarea virusului. Rezultatul a fost că virusul s-a multiplicat, trăgîndu-se concluzia (A. Martin și colab., 1973) că o astfel de activare a virusului ar putea fi responsabilă de incidența mare a limfoamelor asociate tulburărilor autoimune.

## Fenomenul de interferență — interferonii

Elucidarea fenomenului de interferență este de dată relativ recentă (1957) și aparține lui Isaacs și Lindemann, care au arătat că o doză de virus al influenței poate induce în celula-gazdă producerea și eliberarea unei proteine nevirale care se atașează de celulele neinfectate și le protejează. Ei au denumit acest inhibitor solubil « interferon » și l-au caracterizat prin capacitatea acestuia de a acționa asupra virusurilor *in vitro*, deși este nespecific față de virusul dat, și prin capacitatea de a transfera rezistența de la o celulă la alta chiar în absența virusului care a declanșat sinteza. S-a adoptat termenul plural de « interferoni » deoarece s-a văzut că este vorba de proteine cu greutăți moleculare cuprinse între 5 000 și 100 000 daltoni. Majoritatea virusurilor induc interferoni cu greutăți moleculare de 30 000.

În principiu, pentru ca o substanță să fie considerată ca făcînd parte din clasa interferonilor trebuie să îndeplinească o serie de condiții: să aibă greutate moleculară mică și stabilitate la diferențe mari de pH, să nu inactiveze virionii prin acțiune directă (ca cea a anticorpilor) și să nu fie la rîndul lor inactivați de anticorpi împotriva virusului care a indus formarea lor, să aibă activitate în cadrul sistemelor celulare omologe, să fie inactive în sisteme heterologe și în fine să fie active împotriva unei game mai largi de virusuri (Enner, 1968).

Lucrări recente au arătat că interferonii pot fi induși și de alte substanțe decît virusurile.

Fiind o proteină celulară neoformată, interferonul ar trebui să fie în principiu dotat cu antigenitate variabilă, în funcție de inductor sau de structură. Din acest punct de vedere, există încă divergențe între cercetători. Astfel, folosind interferonii produși de celule stimulate cu virusuri leucemogene, ca antigeni, în imunizarea prelungită a cobailor, s-au obținut anticorpi împotriva lor. De asemenea, s-a stabilit că antigenitatea celulelor producătoare de interferoni este diferită față de cea a interferonilor înșiși, precum și faptul că proprietățile antigenice ale interferonilor produși de sisteme celulare heterogene sînt diferite.

Pe de altă parte, după unii autori nu există diferențe antigenice între inter-

Scanned with OKEN Scanner

feronii cu greutăți moleculare diferite induși de virusuri sau de alți inductori nevirali (Boxaca și Paucker, 1976).

Oricum, interferonii par a nu avea o specificitate legată de virus. Spre exemplu, interferonii induși de virusul influenței în culturile de fibroblaști embrionari de pui pot inhiba multiplicarea virusurilor omologe și eterologe ale influenței, dar pot inhiba și multiplicarea diverselor encefalovirusuri, a virusului vaccinal etc. (Enner, 1968).

Interferonii sînt specio-specifici, fără ca această caracteristică să fie absolută. Astfel, interferonii produși de o anumită celulă au oarecare efect asupra celulelor din organismele înrudite filogenetic, dar sînt inactivi față de celulele din specii neînrudite (Merigan și colab.). În ceea ce privește specificitatea de țesut, interferonii produși la nivelul diverselor organe sau țesuturi de același individ nu manifestă diferențe (Riley, 1967).

Deși interferonii au o serie întreagă de particularități legate de inductori, de specie sau de țesut, o serie de proprietăți fizico-chimice sînt comune. Astfel, toți interferonii sînt nedializabili, nu sedimentează la 100 000 turații, timp de 4 ore, sînt inactivați de enzime proteolitice, dar nu sînt afectați de DN-ază sau RN-ază, sînt stabili la o largă gamă de pH (de la 1 la 11).

În principiu, pot induce formarea de interferoni virusurile din toate grupele majore, dar există dovezi că encefalovirusurile, mixovirusurile, paramixovirusurile și virusurile herpes au o capacitate inductivă mai ridicată.

Studii cantitative au arătat însă că există diferențe notabile între puterea inductoare a diferitelor tulpini ale aceluiași tip de virus.

Din punctul de vedere al celulelor producătoare de interferoni, este bine stabilit că celulele tinere au o capacitate mai scăzută de inițiere a interferonilor. Caver (1967) demonstrează pe culturi de fibroblaști embrionari că producția de interferoni, ca și susceptibilitatea celulelor la interferoni, sînt cu atît mai mari cu cît cultura este mai « bătrînă », — sugerînd că inhibiția de contact ca și regularizarea sintezelor proteice secundare acesteia ar putea juca un rol important în explicarea fenomenului.

Biosinteza interferonilor este legată de funcționalitatea ADN-ului celular, fără să fie legată însă de sinteza în sine a acestuia. Aceste observații au la bază cîteva din caracteristicile fundamentale ale interferonilor: asemănarea interferonilor produși de o celulă dată la stimularea cu virusuri diferite, lipsa oricăror relații serologice între proteinele virale și interferoni etc.

Relația între ADN-ul celular și producția de interferon a fost dovedită fără echivoc, folosindu-se inhibitori specifici de ADN celular, de tipul actinomicinelor, care nu inactivează sinteza virală și replicarea, dar inhibă complet sinteza interferonilor.

## 12. Bazele imunologice ale vaccinării antivirale

Imunitatea antivirală este rezultanta unor mecanisme celulare, umorale și secretorii. Realizarea unei imunități complete și durabile prin vaccinare presupune stimularea corespunzătoare a tuturor acestor componente care să ducă la apariția unei stări imunitare identice sau similare celei induse de infecția naturală. Mecanismele imunologice care stau la baza vaccinării antivirale sînt asemănătoare cu

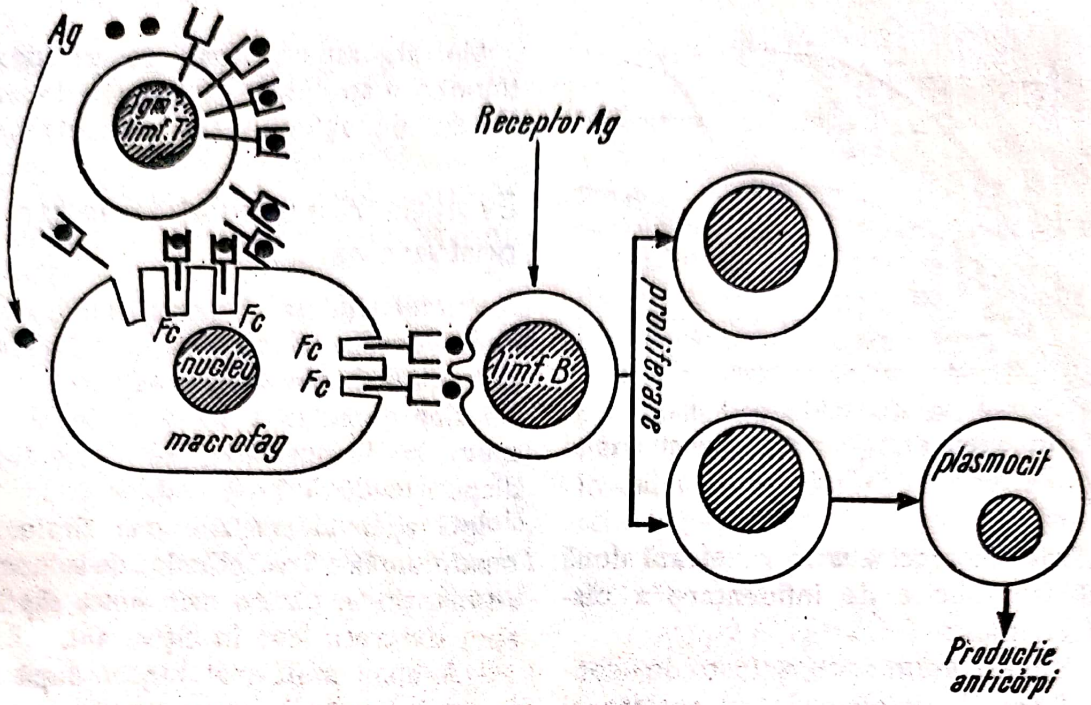



*Fig.* 23. — Interrelații imuno-fiziologice în cadrul proceselor de vaccinare ce stau la baza imunității umorale.

*Ag*—antigen care, cel mai adesea, suferă o preparare la nivelul macrofagelor, devenind apt de a reacționa cu o celulă T specifică; | IgM monomeric la suprafața celulei T. | Complexul IgM monomeric cu antigen. *Fc*—Receptori pentru IgM situați la nivelul limfocitelor T și la nivelul macrofagului. Complexul *IgM* monomeric-antigen de la nivelul limfocitului *T* este transferat pe suprafața macrofagului la nivelul receptorilor *Fe*, de unde în urma prelucrării este redat limfocitului *B* într-o formă capabilă să inducă proliferarea și diferențierea acestuia cu producerea de *Ac*.

cele folosite de organism pentru apărarea împotriva infecțiilor cu respectivele virusuri. Pătrunderea antigenului din vaccin în organism determină o serie de reacții celulare și tisulare care induc apariția unei stări imune specifice. Capacitatea organismului de a răspunde la stimulul vaccinal depinde de aptitudinea de a fabrica imunoglobuline specifice (fig. 23). La naștere, fătul are aptitudinea de a fabrica IgM și discutabil IgG, pentru ca după prima lună să fie sintetizate toate fracțiunile de IgG. Imunoglobulinele A sînt sintetizate mult mai tîrziu și, așa cum reiese din cercetările existente pînă în 1976, nu par a avea un rol de primă importanță în apărarea antivirală. IgA sub formă de imunoglobuline de secreție intervin în fenomenele de protecție imunologică de la nivelul mucoaselor. Participarea componentelor celulare și imunoglobulinice în cadrul proceselor de imunizare vaccinală poate fi reprezentată didactic ca în schema de mai jos.

Antigen viral →
- → Limfocite B ——→ Plasmocite ——→ Ig serice
- → Macrofage
- → Limfocite T
- → Structuri macrofagice și limfocitare mucoase (*lamina propria*) ——→ IgA secretorii

Compararea curbelor de biosinteză imunoglobulinică postneonatală cu titrul imunoglobulinelor materne dă posibilitatea înțelegerii bazelor imunologice ale vaccinărilor în general și ale vaccinărilor antivirale în special (vezi diagrama) (fig. 24).

Cu ocazia prezentării grafice a corelațiilor componentelor imunitare în cadrul

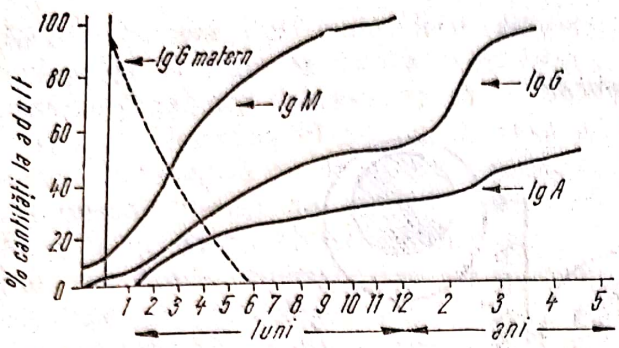



*Fig. 24. — Concentraţia imunoglobulinelor la nou-născut, sugar şi copil, comparativ cu nivelul la adult.*

stimulării din vaccinare se reliefează două modalităţi diferite de influenţare a răspunsului imun:

— răspuns imun determinat de contactul la nivel sistemic între antigen şi mecanismele de recepţie imună;

— răspuns imun determinat prin interacţiunile la nivelul structurii mucoase între antigen şi structurile imunitare locale. În funcţie de particularităţile reacţiilor de la poarta de intrare, particularităţile vaccinului, calea de administrare, putem obţine un răspuns imun cu predominanţă sistemică sau cu predominanţă locală, a cărui semnificaţie are importanţă diferită în cadrul diferitelor tipuri de vaccinare.

Mecanismele imune ce stau la baza vaccinării antivirale sînt reprezentate prin biosinteza de imunoglobuline în perioada postnatală, al cărei comportament diferenţiat determină particularităţile răspunsului la vaccinare. Persistenţa anticorpilor materni în concentraţii semnificative pînă la vîrsta de 4 luni după naştere face să apară în practică frecvent fenomenul de inhibiţie a răspunsului imun activ.

Acţiunea inhibitorie a anticorpilor materni încetează către sfîrşitul lunii a treia de viaţă extrauterină. Dispariţia efectului inhibitor al anticorpilor materni presupune creşterea concentraţiei antigenice a vaccinului, fie prin creşterea dozei, fie prin folosirea de vaccinuri cu virusuri vii atenuate (poliomielita).

Un alt aspect legat de paradoxurile imunităţii antivirale pare a ţine de transferul de imunoglobuline prin laptele matern.

## Evoluţia răspunsului imunitar postvaccinal

Primul contact al organismului cu antigenul determină apariţia de IgM specifice care după 3 zile de la inocularea vaccinului sînt detectabile în ser, atingînd maximum la 3 săptămîni, cu descreştere şi dispariţie după 1—2 luni.

IgG apar cîteva zile mai tîrziu, ating maximum în a 5-a săptămînă de la inoculare, se menţin în platou mai multe săptămîni, apoi descresc lent în cîţiva ani.

IgA apar mult mai tardiv după vaccinare şi prezintă creşteri mai puţin semnificative (fig. 25).

Al doilea contact cu antigenul, efectuat cu ocazia rapelului, are cu totul altă configuraţie imună. IgM nu mai sînt stimulate, în schimb observăm o creştere mult mai rapidă a IgG, cu o persistenţă mai îndelungată a unor concentraţii crescute. Deci cu ocazia celui de al doilea contact cu antigenul, răspunsul umoral are la

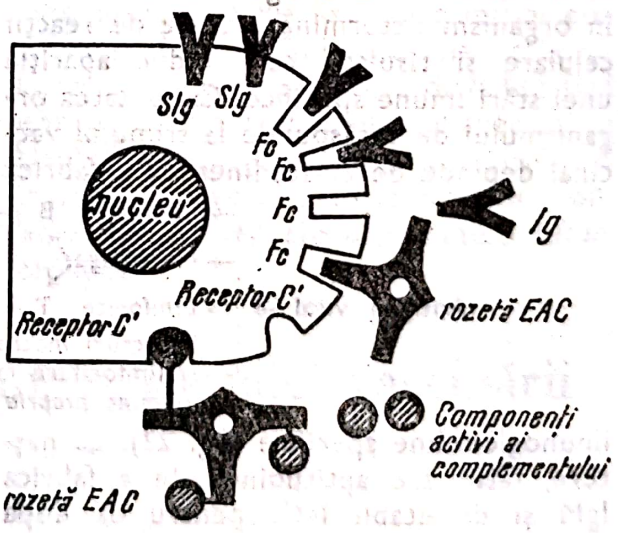



*Fig. 25. — Receptorii de membrană întîlniţi pe suprafaţa celulei B.*

*Slg*—imunoglobuline specifice sintetizate de celula B. *Fc*—receptori pentru porţiunea C terminală a moleculelor de imunoglobuline. Rozetă *EAC*—aderenţa limfocitelor şi a macrofagelor la sistemul indicator, reprezentat de hematiile de berbec. *C'*—receptori complementari.

Scanned with OKEN Scanner

bază IgG şi este mai rapid decît perioada de incubaţie a bolii, bineînţeles cu condiţia unei fiziologii imune corespunzătoare şi fără o variabilitate foarte mare a structurii antigenice. Practica vaccinării antivirale a evidenţiat în cazul asocierii diferitelor vaccinări (cum ar fi în cazul poliomielitei folosirea antigenelor I, II, III) fenomenele de concurenţă antigenică determinate de puterea imunogenă diferită a respectivelor antigene (în poliomielită tipul II este cel mai activ, putînd bloca răspunsurile pentru tipul I şi III).

Asocierea vaccinurilor rujeolă, rubeolă, oreion, sau anatoxină difterică şi tetanică sau TAB nu determină concurenţă antigenică.

Starea biologică a vaccinului, mort sau viu atenuat, determină particularităţi de răspuns imunitar.

Vaccinurile antipolio-adenovirusuri au acţiune imunitară diferită, în funcţie de tipul germenilor, calea de administrare şi doză. În cazurile de folosire a vaccinurilor cu germeni omorîţi, chiar dacă se realizează o concentraţie de imunoglobuline serice corespunzătoare, aceasta interesează foarte puţin IgA secretorii şi în consecinţă rezistenţa imună a ţesutului la poarta de intrare, crescînd riscul de reinfecţie, cu sau fără dezvoltarea de forme atipice de boală. Alteori lipsa de stimulare a IgA secretorii determină crearea stării de purtător prin persistenţa germenilor de reinfecţie vii la nivelul porţii de intrare.

Alături de procesele serice, fenomenele de imunitate celulară joacă un rol major în apărarea antivirală cum ar fi cazul infecţiilor herpetice, parotiditice şi foarte probabil a influenţei şi parainfluenţei. Participarea mecanismelor imune celulare în cadrul infecţiilor virale pare a fi demonstrată pentru o serie de alte afecţiuni, cum ar fi virozele respiratorii, digestive etc. (fig. 26).

O grupare aproximativă a participării diferitelor componente imunitare în infecţiile virale are următoarea configuraţie:

| *Infecţiile în care mecanismele celulare sînt foarte importante* | *Infecţiile în care mecanismele umorale sînt foarte importante* |
|---|---|
| Pox virusuri | Virusuri polio |
| Herpes virusuri | Enterovirusuri |
| — herpes I, II | Arbovirusuri |
| — varicela | Virusul influenţei |
| — zoster | Virusul parainfluenţei |
| Virusuri citomegalice | |
| Rujeola | |
| Virusurile tumorale | |

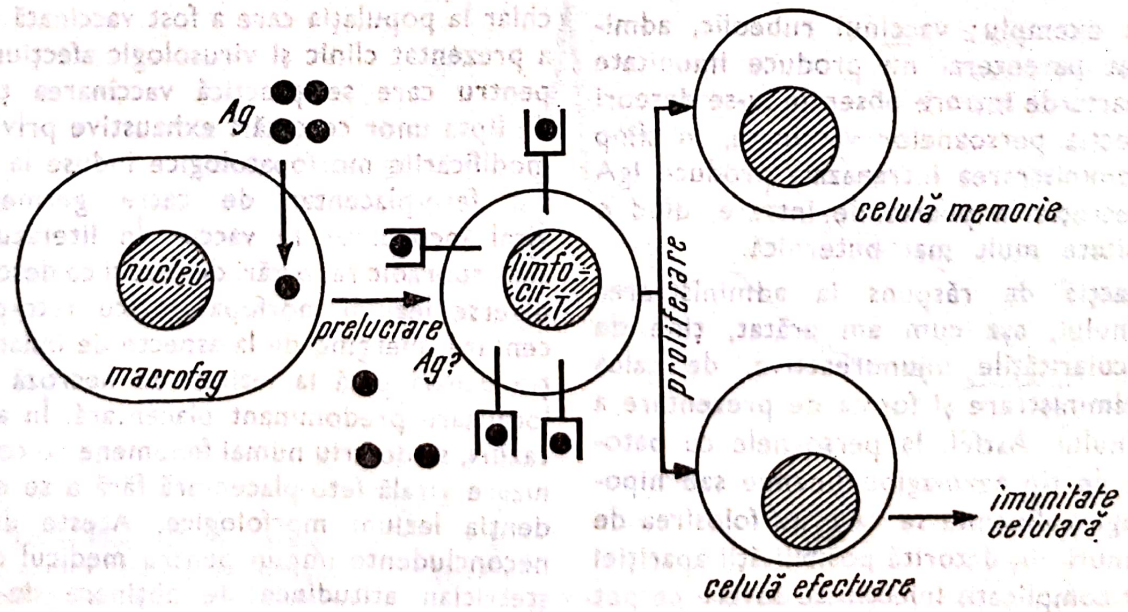



Fig. 26. — Interacţiunile dintre macrofage şi limfocitele T în procesele de imunitate celulară.

Eficacitatea vaccinării ţine de o serie de factori între care mai importanţi sînt comportamentul imunobiologic al macroorganismului şi particularităţile patogene şi antigenice ale agentului viral.

Rezumativ aceşti factori sînt:

— imunitatea naturală faţă de infecţia cu respectivul virus joacă rol fundamental în determinarea calităţii răspunsului la vaccinare;

— durata perioadei de incubaţie este direct proporţională cu eficacitatea vaccinării (perioadă de incubaţie scurtă, vaccinare de eficacitate slabă, perioadă de incubaţie lungă, vaccinare eficace);

— creşterea complexităţii antigenice duce la scăderea stimulării imune prin vaccinare;

— structura încărcăturii antigenice determină de asemenea scăderea răspunsului imun;

— forma de manifestare a infecţiei virale este strîns legată de particularităţile răspunsului imun. Dacă infecţia se manifestă numai la poarta de intrare imunitatea serică este, în general, scăzută, în timp ce dacă infecţia se răspîndeşte hematogen imunitatea la locul de declanşare a conflictului antigen-anticorp este crescută.

Un exemplu: vaccinul rubeolic, administrat parenteral nu produce imunitate la poarta de intrare observîndu-se deseori reinfecţia persoanelor vaccinate, în timp ce administrarea intranazală produce IgA de secreţie la poarta de intrare, dînd o imunitate mult mai puternică.

Reacţia de răspuns la administrarea vaccinului, aşa cum am arătat, ţine de particularităţile imunoreactive, de calea de administrare şi forma de prezentare a vaccinului. Astfel, la persoanele cu patologie de tip agamaglobulinemie sau hipogamaglobulinemie se va evita folosirea de vaccinuri vii, datorită posibilităţii apariţiei unor complicaţii infecţioase severe ce pot ajunge pînă la decesul bolnavului.

## Asocierile vaccinale

Practica vaccinării cunoaşte o serie de aspecte de asociere vaccinală a căror individualizare este precizată în legislaţia fiecărei ţări în funcţie de particularităţile imune ale populaţiei, spectrul epidemiologic, organizarea asistenţei sanitare etc. Se disting următoarele tipuri de asocieri vaccinale:

— vaccinuri combinate ce constau în mixajul mai multor vaccinuri în aceeaşi seringă;

— vaccinuri simultane ce constau în administrarea în decursul aceleiaşi zile a mai multor vaccinuri în locuri diferite.

## Aspecte de patologie virală în cadrul vaccinării cu virusuri vii atenuate

Problema vaccinării cu folosirea preparatelor pe bază de virusuri vii atenuate, în cursul sarcinii, este foarte controversată. În general, ca o conduită practică corectă, se recomandă evitarea pe cît posibil a acestui tip de vaccinare în cursul sarcinii. Această atitudine de rezervă chiar la populaţia care a fost vaccinată sau a prezentat clinic şi virusologic afecţiunea pentru care se practică vaccinarea ţine de lipsa unor cercetări exhaustive privind modificările morfopatologice induse la nivel feto-placentar de către germenul viral încorporat în vaccin. În literatură, apar sporadic raportări de cazuri ce descriu diverse leziuni morfopatologice feto-placentare, mergînd de la aspecte de inflamaţie banală pînă la leziuni de necroză cu localizare predominant placentară. În alte cazuri, se descriu numai fenomene de colonizare virală feto-placentară fără a se evidenţia leziuni morfologice. Aceste date neconcludente impun pentru medicul obstetrician atitudinea de abţinere de la vaccinare cu virusuri vii atenuate. Această

Scanned with OKEN Scanner

vaccinare nu va fi făcută decît în cazurile în care femeia gravidă trebuie să circule în zone endemice şi este preferabil să fie efectuată după primul trimestru de gestaţie şi la persoanele ce au suferit o vaccinare anterioară sau au prezentat boala naturală.

În cazul folosirii accidentale a vaccinărilor cu virusuri vii atenuate, problema întreruperii terapeutice a sarcinii se va pune cu foarte mare discernămînt în funcţie de vaccinul folosit, momentul inoculării în raport cu vîrsta sarcinii, particularităţile imune ale respectivului caz (naturală sau indusă). Problema avortului terapeutic se va pune mai ales pentru cazurile vaccinate în cursul primului trimestru de sarcină şi la care pe baza investigaţiilor epidemiologice corelate cu specificul vaccinării există riscul acţiunii teratogene fetale.

## Practica vaccinării antivirale

**Vaccinarea antipolio** s-a dovedit cea mai eficace vaccinare antivirală din ultimii 20 de ani. Ea se poate efectua cu vaccin trivalent inactivat, administrat *per os* la 3 luni după naştere, dar rezultatele obţinute sînt inferioare celor cu vaccin viu atenuat trivalent. Numărul prizelor administrate este de 3, intervalul între prize fiind de 4—6 săptămîni. Practica a dovedit că această formulă este superioară formulei cu două administrări la interval de 2 luni. Contraindicaţiile vaccinărilor cu virus viu atenuat sînt reprezentate de: imunosupresie, tratament cu corticoizi, infecţii intestinale evolutive, sarcină.

**Vaccinarea antirujeolică** este indicată în special la copii debilitaţi, purtători ai unor afecţiuni cardiace sau respiratorii severe. Tipurile de vaccin sînt reprezentate de vaccinul viu atenuat ce dă imunitate în mai puţin de 4 zile, cît este media perioadei de incubaţie pentru această afecţiune (fig. 27). Contraindicaţiile sînt reprezentate de leucemii, alergie la proteinele de oaie, sarcină. Reacţiile secundare sînt reprezentate de febră, ce poate dura 8—10 zile şi este însoţită sau nu de erupţii tegumentare. Vaccinarea se va face la un an de la naştere. Administrarea vaccinului pare a înlătura formele grave de rujeolă

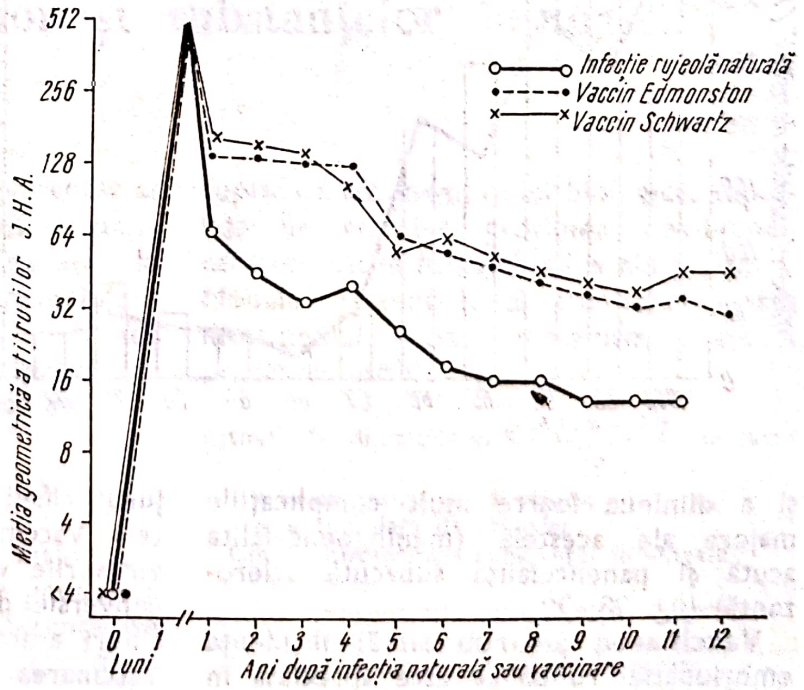
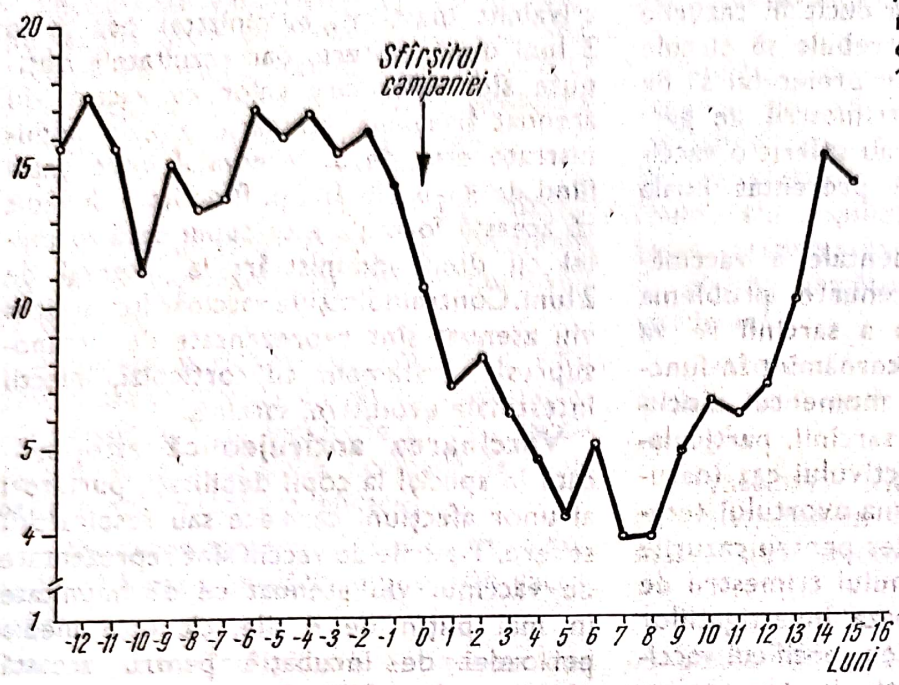



*Fig. 27. — Modificările serologice comparative după infecţia rujeolică naturală şi după administrarea vaccinurilor tip Edmonston şi Schwartz.*



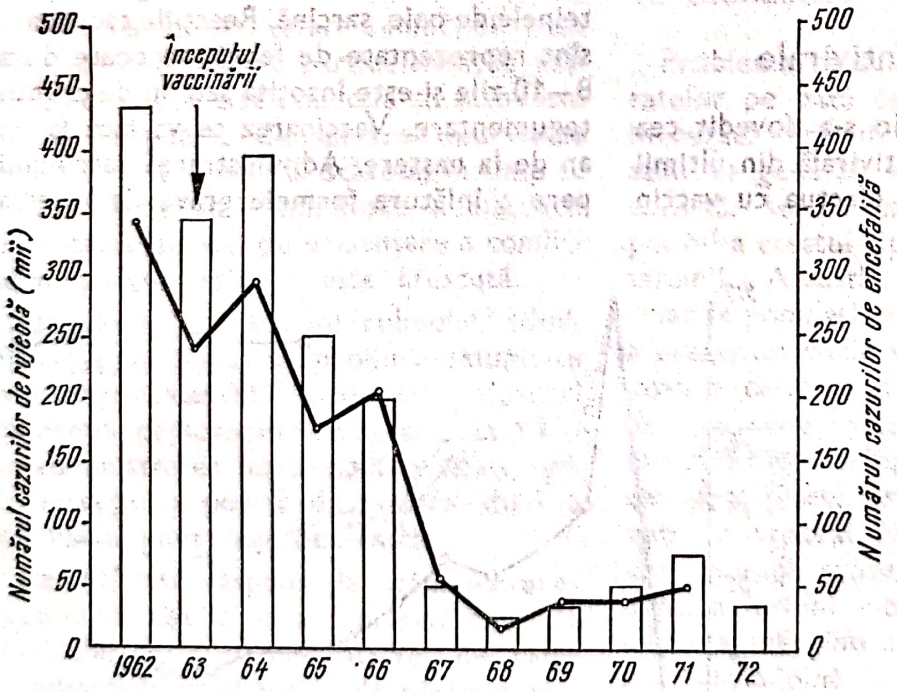




*Fig. 28—29.* — Nivelurile de morbiditate prin rujeolă după vaccinare raportate la 100 000 de cazuri (după S. Krugman).

şi a diminua foarte mult complicaţiile majore ale acesteia (meningoencefalita acută şi panencefalita subacută sclerozantă) (fig. 28, 29).

**Vaccinarea antirubeolică.** Incidenţa embriopatiei rubeolice este apreciată în jurul cifrei de 0,1—0,8 la 1 000 de naşteri. Vaccinurile antirubeolice au la bază virusurile vii atenuate. Cercetarea seroconversiei după administrarea acestor vaccinuri arată o eficacitate de 95—100%. Vaccinarea antirubeolică este contraindi-

cată în sarcină şi în primele 3 luni după naştere. Inconvenientele vaccinării sînt reprezentate de: imunitate mai slabă, reinfecţii mai frecvente, anticorpi locoregionali (nazofaringieni în cantitate scăzută sau lipsă), lipsa frecventă a precipitinelor.

Aceste motive stau la baza disputelor privind protecţia imunologică a masei feminine asigurată prin vaccin şi dacă vaccinarea este bine să se facă la vîrsta de 1—3 ani sau prepubertar. În S.U.A., vaccinarea antirubeolică tinde să se extindă mai ales în urma succeselor obţinute prin vaccinarea antipolio şi antirujeolică.

**Vaccinarea antigripală, antisinciţială şi antiadenovirusuri.** Datorită particularităţilor imunobiologice ale nounăscutului în perioada de trecere de la protecţia prin anticorpi materni la cea prin anticorpi proprii, morbiditatea şi mortalitatea prin afecţiuni a căilor respiratorii este foarte importantă. Vaccinurile menţionate sînt suspensii de virusuri inactivate ce se administrează intramuscular sau subcutanat. Se administrează două prize la interval de o lună, ţinîndu-se seama de variabilitatea antigenică a respectivelor infecţii naturale, în special la virusul gripal.

Vaccinarea cu virusuri vii se va face numai la adulţi şi în afara sarcinii, folosindu-se tulpini inactivate administrate în 2—3 prize.

Vaccinarea împotriva adenovirusurilor nu a intrat în practică datorită capacităţilor de stimulare oncogenică a acestora.

**Vaccinarea antivariolică** are la bază folosirea virusului vaccinal atenuat, posologia de administrare fiind foarte bine cunoscută. Menţionăm aici doar contraindicaţia de administrare — sarcina. În caz de necesitate stringentă se va căuta ca aceasta să se efectueze după primul trimestru de sarcină deşi dată fiind imunoprotecţia conferită de vaccinările şi rapelurile premergătoare, potenţialul patogen este minim sau chiar nesemnificativ.

# 13. Transferul transplacentar al drogurilor şi substanţelor biologice active

Transferul placentar al diverselor substanţe are la bază mecanismele biologice fundamentale ce stau la baza transferului prin membrane celulare şi anume difuziunea simplă, difuziunea facilitată, transportul activ, conversia metabolică a materialului transferat etc.

## 1. *Difuziunea simplă*

Difuziunea simplă, specifică majorităţii substanţelor xenobiotice, este modulată printr-o serie de factori: diferenţa de concentraţie a drogurilor pe cele două suprafeţe ale membranei biologice, suprafaţa de transfer, grosimea membranei, caracteristicile fizico-chimice ale drogului. Modelul matematic al transferului prin intermediul acestui mecanism poate fi prezentat astfel:

$$\text{Ritmul de difuziune} = K \frac{A\,(Cm - Cf)}{x},$$ în care:

K = constanta de difuziune
A = suprafaţa de transfer;
Cm = concentraţia substanţei în sîngele matern;
Cf = concentraţia substanţei în sîngele fetal;
x = grosimea membranei placentare.

Constanta de difuziune a drogurilor apare determinată, în primul rînd, de următorii factori: greutatea moleculară, configuraţia spaţială, gradul ionizării şi liposolubilitatea. Multe droguri au un comportament asemănător electroliţilor slabi, fiind hidrosolubile şi cu greutate moleculară destul de mare pentru a permite transferul prin acest mecanism.

Substanţele liposolubile traversează mai uşor membrana placentară comparativ cu cele hidrosolubile. Acizii şi bazele slabe de asemenea sînt transportate mai facil decît componentele cu grad mare de ionizare. Dat fiind structura specifică a membranelor, în general, în cadrul cărora intră şi membrana placentară şi avînd ca element caracteristic biochimic componentele lipidice, ce funcţionează ca o barieră lipoidică, difuziunea este proporţională cu coeficientul de partiţie lipide/apă. Coeficientul de partiţie şi logaritmul P pentru octanol/$H_2O$ se poate exprima după următoarea formulă:

$$\text{Log. } P = \frac{C \text{ (octanol)}}{C \cdot H_2O \times 1 - \alpha}$$, în care:

Log. P = coeficientul de partiţie;
C (octanol) = concentraţia octanolului;
C·$H_2O$ = concentraţia drogului în apă;
$\alpha$ = gradul de ionizare.

Corelaţia coeficientului de partiţie cu ritmul de transfer a fost studiată de Danielli (1970), Hogben şi Adrian, 1971 şi Hansch, 1971.

Înţelegerea transferului transplacentar presupune cunoaşterea datelor recente privind structura dinamică, labilă, corespunzătoare diferitelor stări fiziologice ale membranelor, în general şi ale celei placentare în special. La baza configuraţiei funcţionale variabile pare a sta: orientarea spaţială a lipidelor ce determină dispoziţia bilamelară sau micelară la nivelul membranei (Tieu şi James, 1971).

Hogben şi Adrian, 1971, prezintă modelul matematic al fenomenelor biofizice care stau la baza transferului transplacentar:

$$\frac{Min}{Mev} = \frac{C_o \, zFE}{C_i \, eRT}$$, în care:

Min = fluxul de intrare a substanţei;
Mev = fluxul de evacuare;
$C_0$ = concentraţia substanţei în soluţia plasmatică maternă;
$C_i$ = concentraţia substanţei în compartimentul fetal;
e = diferenţa de potenţial între cele două soluţii;
z = încărcarea fiecărei substanţe;
F = constanta Faraday;
R = constanta gazoasă;
T = temperatura absolută.

Această formulă este valabilă pentru substanţele cu încărcătură electrostatică. În cazul substanţelor electroneutre aspectul mecanismelor biofizice studiate de Ussing în 1963 au fost formulate astfel:

$$Min/Mev = C_0/C_1$$

## II. *Difuziunea facilitată*

În cadrul acestui mecanism de transfer este necesară cuplarea la nivelul membranei a substanţei de transferat cu un cărăuş proteic specific. Această formă de transport prin membrane este caracteristică substanţelor cu greutate moleculară mare şi substanţelor cu o anumită configuraţie spaţială.

## III. *Transportul activ*

Acest mecanism se caracterizează prin: consum energetic, saturaţie de substrat absentă, transfer împotriva gradientului electrochimic. Inhibiţia mecanismelor metabolice ce stau la baza producerii de energie cu ajutorul fluorurilor, dinitrofenolului, ouabainei scade pînă la înlăturare acest mecanism de transfer. Substanţele

Scanned with OKEN Scanner

ce au la bază transferul activ sînt creatinina, vitamina $B_{12}$, aminoacizii, ionii specifici.

Pasajul sodiului din circulaţia fetală la mamă şi transferul triamterenului sînt încă în discuţie.

IV. *Conversia metabolică a substratului transferat*

Trecerea unor substanţe prin membrana placentară necesită fenomene metabolice de transformare, care asigură cuplarea lor în cadrul fenomenelor de pasaj. Acest mecanism este caracteristic pentru trecerea riboflavinei de la mamă la făt care presupune, într-o primă etapă, încărcarea placentei cu flavin-adenin-dinucleotid şi, într-o a doua etapă, clivajul metabolic intraplacentar cu eliberarea de riboflavină pentru ca în ultima etapă să se realizeze pătrunderea în circulaţia fetală a acesteia. Acelaşi mecanism stă la baza transferului acidului ascorbic ce este transformat mai întîi la nivelul placentei în acid dehidroascorbic şi retransformat în acid ascorbic în circulaţia fetală.

V. *Modificări biofizice de tip alterativ*

Actualmente, este dovedit că transferul hematiilor şi al unor virusuri ce nu determină leziuni morfologice placentare are la bază modificări biofizice de reversibilitate şi de extensie variabilă.

## Factorii de reglare a transferului transplacentar al diverselor droguri

Trecerea prin membrana placentară a diverselor substanţe farmacologice active este condiţionată de caracteristicile hemodinamice ale circulaţiei placentare şi de caracteristicile fizicochimice ale diverselor substanţe.

A. *Caracteristicile hemodinamice ale circulaţiei placentare*

Funcţionalitatea mecanismelor de reglare hemodinamică, maternă şi fetală, se va repercuta asupra trecerii diferitelor substanţe.

1. **Circulaţia maternă.** Utilizarea tehnicilor izotopice, simple sau computerizate, precum şi a microsferelor radionuclidice a permis obţinerea unor informaţii preţioase privind fluxul sanguin matern şi fetal. Cu toate îngrădirile de studiu la specia umană, determinată de considerente multiple ce ţin de riscul materno-fetal al metodelor, datele existente permit o orientare destul de apropiată de realitate în ceea ce priveşte variaţiile fluxului uterin total în cursul gestaţiei şi factorii ce o influenţează (fig. 30). Prin flux uterin total se înţelege totalul debitului sanguin — placentar, fetal, uterin. Valorile acestui flux sînt concordante cu vîrsta gestaţională, modificările hemodinamice materne, factorii de reglare hemodinamică uteropelvine (fig. 31). După Assali în 1960 şi Metcalf în 1955 valorile fluxului sanguin total uterin la om sînt următoarele:

— 94—127 ml/min/kilocorp la vîrsta de 10—28 săptămîni de sarcină;

— 124—150 ml/min/kilocorp la sarcina la termen.

Distribuţia regională între diferitele componente ale pungii gestante şi ale organelor intrapelvine diferă foarte mult de la o specie la alta. De exemplu, la iepure circulaţia ovariană în a 16-a zi a sarcinii ajunge la valori de 10 ori mai mari decît înainte de aceasta.

Omogenitatea de distribuţie şi fluxul sanguin sînt influenţate, de asemenea, de contracţia uterină, tonusul uterin bazal, starea membranelor, forma de administrare a drogului, proprietăţile farmacologice ale acestuia, particularităţile metabolice, condiţiile microcirculatorii, ventila-

Scanned with OKEN Scanner

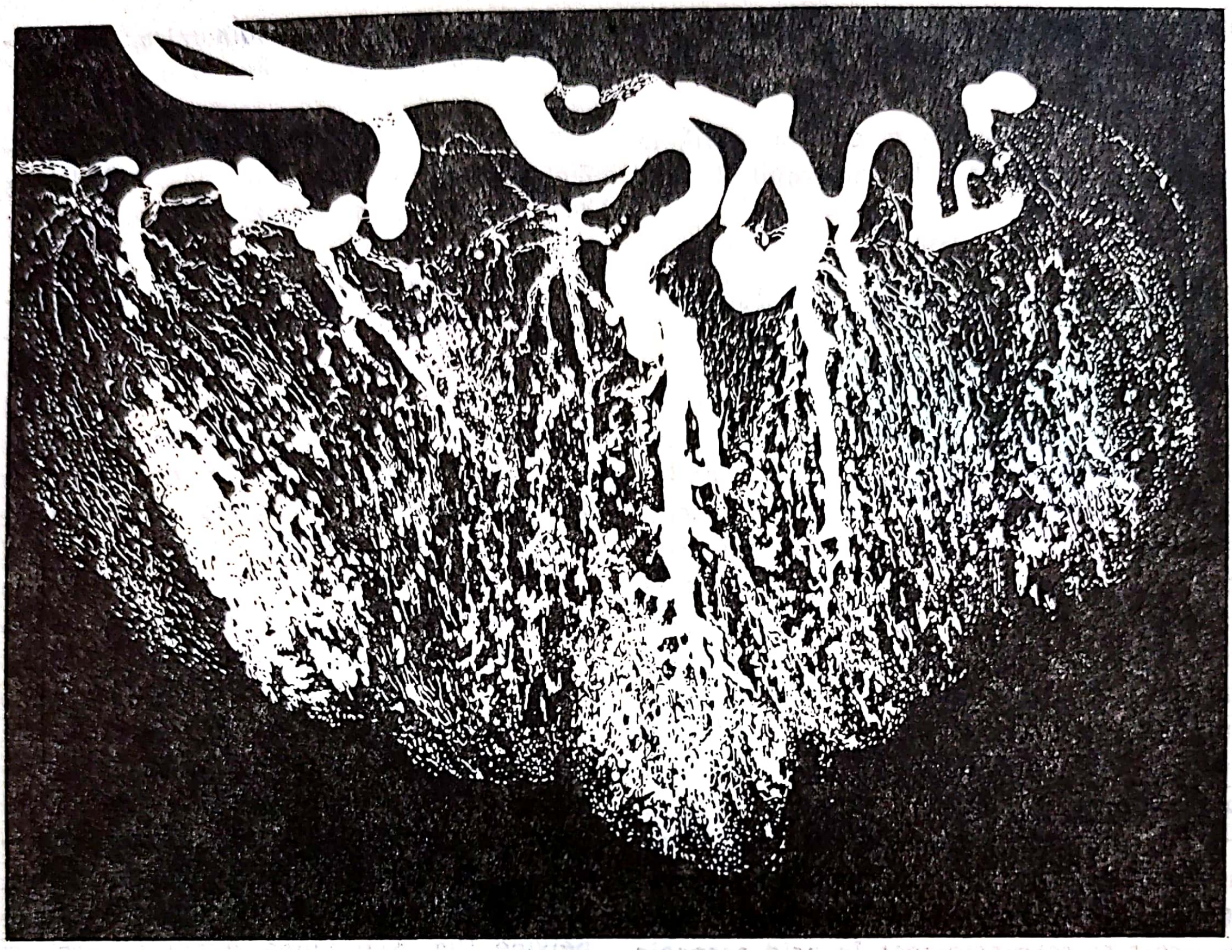


*Fig. 30.* — Secțiune verticală prin placentă. Se reliefează complexitatea sistemului vascular la nivelul lobilor și cotiledoanelor placentare. Suprafața mare de contact între epiteliul de înveliș și sistemul vascular placentar explică particularitățile comportamentului în diverse agresiuni.

torii, echilibrul proteic matern. Această enumerare a factorilor ce pot influența funcționalitatea mecanismelor hemodinamice utero-pelvine arată complexitatea de reglare fiziologică și fiziopatologică a acestui sector.

2. **Circulația fetală.** Datele acumulate arată o corelație strînsă între funcționalitatea circulatorie fetală și acțiunea farmacodinamică a drogurilor ce pătrund în acest compartiment. Distribuția între circulația portală și șuntul realizat prin ductul venos ce exclude ficatul are mare importanță. Ficatul fetal dezvoltă o serie de mecanisme biochimice ce devin active începînd din a 16-a săptămînă de gestație. Printre acestea menționăm procesele de oxidare ce au fost studiate de Yaffe și colab., 1970, Pelkonnen și colab., 1971 (fig. 33). Alți factori ce influențează distribuția și acțiunea fetală a drogurilor sînt liposolubilitatea, afinitatea microzomală, particularitățile membranei plasmatice, funcționalitatea mecanismelor biochimice de detoxifiere hepatică fetală.

Funcționalitatea și integritatea sistemului hemodinamic fetal are un rol fundamental în transportul prin membrana placentară. Multe din drogurile folosite influențează debitul cardiac, minut-volumul, microcirculația și o serie de alți parametri fiziologici circulatori fetali, repercutîndu-se asupra difuziunii drogului așa cum a arătat, dealtfel, Herseman în 1972.

Scanned with OKEN Scanner

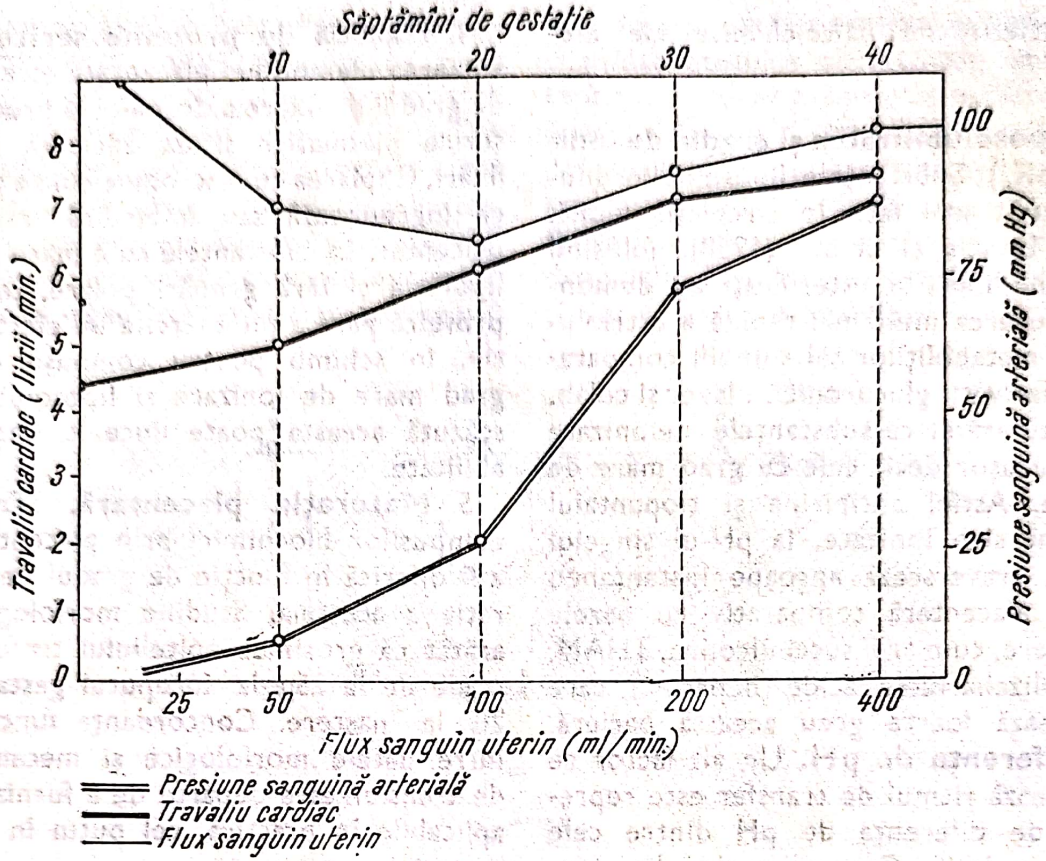



Fig. 31. — Evoluţia fluxului sanguin uterin şi a travaliului cardiac pe parcursul ciclului gestaţional.

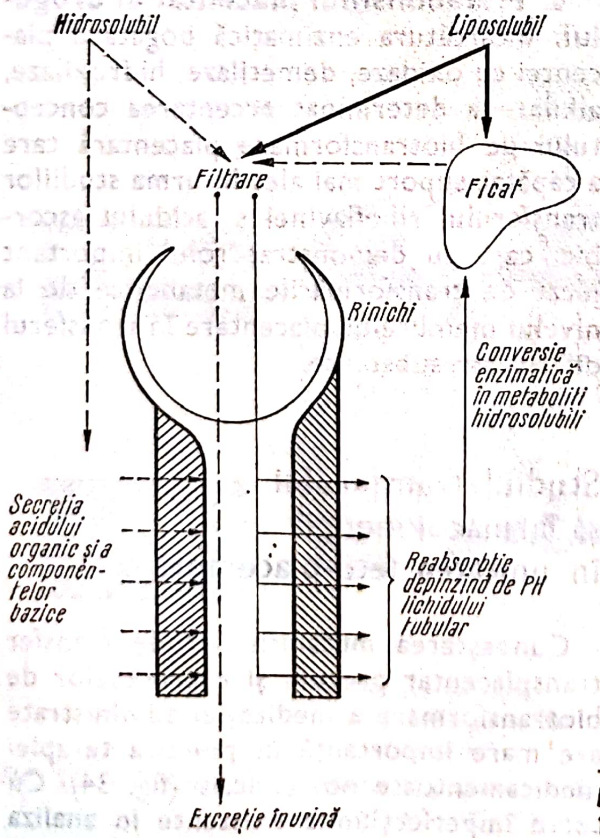



Fig. 32. — Mecanismele de detoxifiere maternă în eliminarea drogurilor (după Remmer H.).

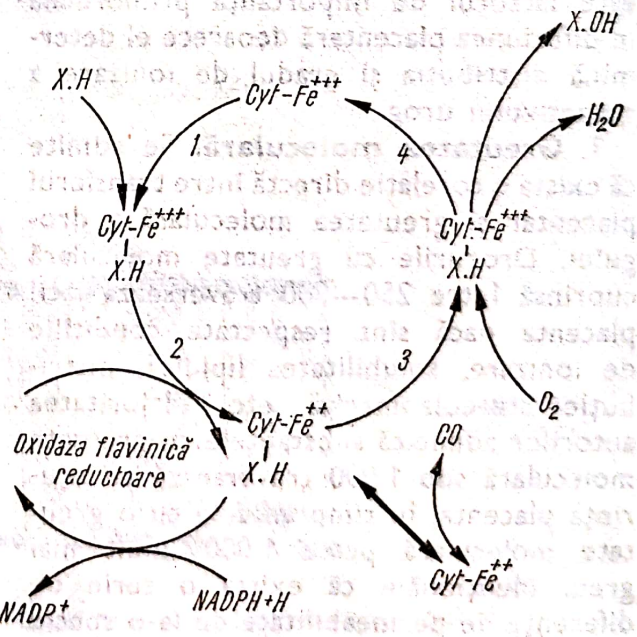



Fig. 33. — Transportul electronic de pe NADPH la $P_{450}$ (după Remmer H.).

B. *Caracteristicile fizico-chimice ale drogului*

1. **Liposolubilitatea şi gradul de ionizare ($pK_a$).** Substanţele liposolubile difuzează mult mai facil în circulaţia fetală. Astfel, Dancis şi colab. (1958), folosind estrogeni liberi şi esterificaţi au demonstrat trecerea mult mai rapidă a estriolului şi a metaboliţilor săi solubili comparativ cu derivaţii glucuronici. Mayer şi colab. (1959) au arătat că substanţele neionizate trec mai uşor decît cele cu grad mare de ionizare. Astfel antipirina şi tiopentalul care sînt slab ionizate, la pH-ul sîngelui matern, traversează aproape instantaneu bariera placentară comparativ cu bazele cuaternare, cum ar fi succinilcolina, THAM, mucopolizaharidele acide (heparina), care traversează foarte greu această barieră.

2. **Diferenţa de pH.** Un alt factor ce influenţează ritmul de transfer este reprezentat de diferenţa de pH dintre cele două circulaţii. Constanta de disociere este factorul de importanţă primordială în difuziunea placentară deoarece el determină distribuţia şi gradul de ionizare a respetivului drog.

3. **Greutatea moleculară.** Se admite că există o corelaţie directă între transferul placentar şi greutatea moleculară a drogului. Drogurile cu greutate moleculară cuprinsă între 250—500 traversează facil placenta dacă sînt respectate condiţiile de ionizare, solubilitatea lipidică, distribuţie stereoizomerică etc. Majoritatea autorilor admit că substanţele cu greutate moleculară sub 1 000 traversează cu uşurinţă placenta, în timp ce cele cu o greutate moleculară peste 1 000, mult mai greu. Menţionăm că există o serie de diferenţe de permeabilitate de la o specie la alta, indiferent de greutatea moleculară a drogurilor. De exemplu, glicozidul tonic cardiac, digoxina, traversează aproape instantaneu placenta umană şi a rozătoarelor în timp ce placenta ovinelor este impermeabilă pentru aceasta.

4. **Fixarea de proteine serice.** Traversarea membranei placentare este legată de gradul de fixare a drogului la proteinele serice plasmatice şi de eficienţa acestei fixări. Cuplarea cu macromoelculele proteice îngreunează sau împiedică transferul placentar. La substanţele cu o mare putere lipofilică şi fără grupări polare, legătura proteică pare a nu exercita un efect negativ, în schimb pentru compuşii cu un grad mare de ionizare şi liposolubilitate scăzută aceasta poate duce la impermeabilitate.

5. **Maturaţia placentară.** Trecerea compuşilor biochimici prin placentă pare a fi diferită în funcţie de gradul de maturaţie a acesteia. Studiile morfologice au arătat că grosimea epiteliului trofoblastic scade de la 25$\mu$ la începutul gestaţiei la 2$\mu$ la naştere. Concordanţa funcţională între datele morfologice şi mecanismele de transfer este departe de a furniza date aplicabile în practică, cel puţin în cadrul gestaţiei umane.

6. **Metabolismul placentar al drogului.** Încărcătura enzimatică bogată a placentei cu oxidaze, demetilaze, hidroxilaze, alkilaze a determinat acceptarea conceptului de biotransformare placentară care a căpătat suport mai ales în urma studiilor transferului riboflavinei şi acidului ascorbic, care au demonstrat rolul important jucat de transformările metabolice de la nivelul membrelor placentare în transferul diferitelor substanţe.

## Studiul transferului şi farmacokineticii în unitatea feto-placentară

Cunoaşterea mecanismelor de transfer transplacentar precum şi a proceselor de biotransformare a medicaţiei administrate are mare importanţă în practica terapiei medicamentoase obstetricale (fig. 34). Cu toate imperfecţiunile existente în analiza

Scanned with OKEN Scanner

factorilor ce participă la aceste interacţiuni complexe, izvorîte din lipsa unui model uman de studiu şi din transpunerea datelor experimentale şi a cercetărilor făcute pe secvenţe metabolice izolate după administrare de droguri, prezentarea acestora dă posibilitatea formulării unor idei terapeutice menite să reducă la minimum riscul fetal legat de administrarea drogului (fig. 35). În practica terapiei antiinfecţioase şi a intervenţiilor obstetricale este necesară cunoaşterea proprietăţilor farmacologice şi a datelor de farmacokinetică asupra drogurilor folosite, pentru a evita reacţiile secundare, morfogenetice sau metabolice fetale. In cele ce urmează vom prezenta drogurile folosite în terapia infecţiilor şi în dirijarea travaliilor.

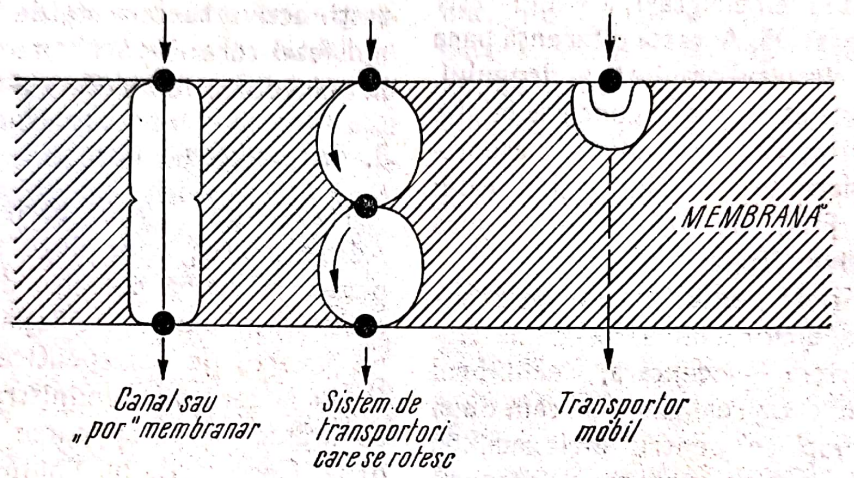



*Fig. 34.* — Cele trei tipuri de transport prin membrana plasmatică placentară.

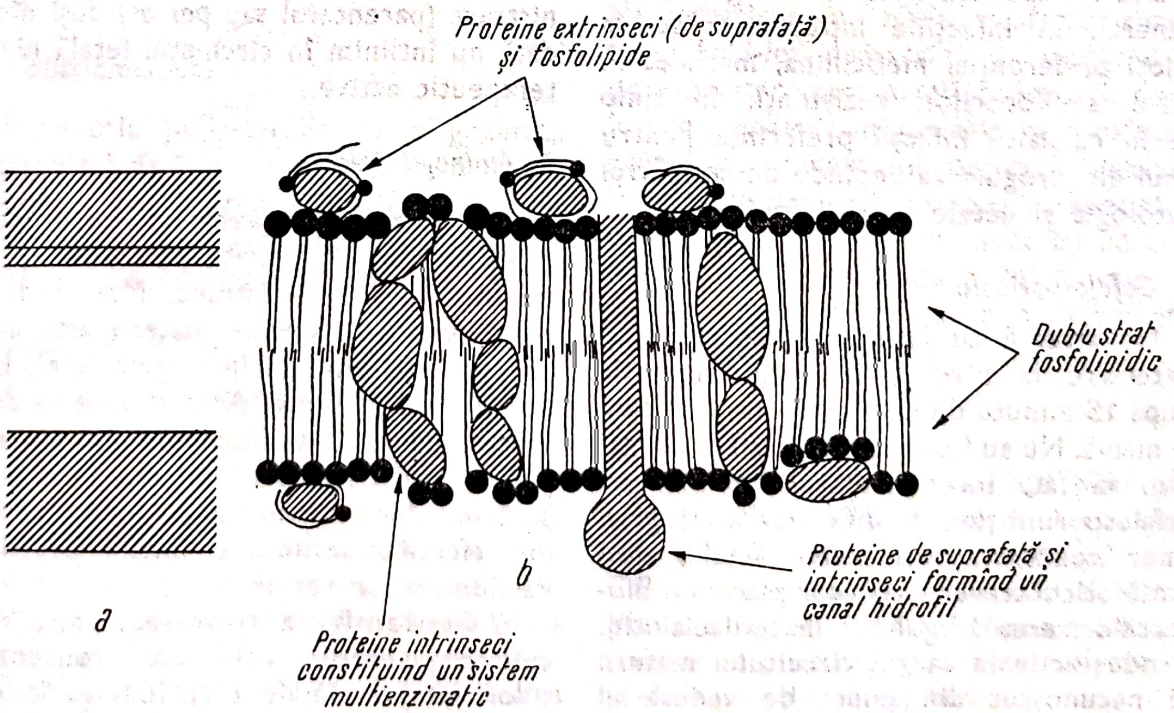



*Fig. 35.* — Arhitectura membranei plasmatice. Se observă aspectul mozaicat ce conţine proteine intrinseci şi conglomerate lipido-protidice de suprafaţă.

Scanned with OKEN Scanner

1. *Penicilinele*

a) **Ampicilina** (alfa-aminobenzyl Penicillina), traversează rapid placenta şi difuzează rapid în ţesuturile fetale. În general, concentraţiile în cordul fetal sînt mai mici decît cele materne, corelaţia de concentraţii fiind dependentă de intervalul de timp de la administrare la prelevare. *Clearance*-ul ampicilinei este cu 1—2 ore mai prelungit la femeia gravidă comparativ cu femeia negravidă. Această diferenţă pare a fi legată de circuitul amniotic al drogului. Nu s-au semnalat efecte secundare fetale.

b) **Penicilina G** traversează de asemenea facil placenta, nivelul echilibrului feto-matern fiind de 0,11 fără a avea efecte negative fetale.

c) **Penicilinele penicilinazo-rezistente.** Meticilina, dicloxacillina, oxacillina traversează bariera placentară, echilibrul pentru primul drog realizîndu-se cam după o oră, în timp ce pentru dicloxacillină echilibrul fiind atins mai greu, datorită legării proteice. Aceasta are mare semnificaţie practică în terapia infecţiilor stafilococice *intrapartum* şi la femeia gravidă în general. În infecţiile *intrapartum* se va folosi preferenţial meticillina, mai ales în cazul stafilococilor rezistenţi, în timp ce în celelalte infecţii preferinţa pentru unul din droguri va depinde de contextul patologic şi datele bacteriologice.

2. *Cefalosporinele*

Traversează cu facilitate placenta fiind detectate la nivelul lichidului amniotic după 15 minute de la injecţia intravenoasă la mamă. Nu au fost semnalate efecte negative la făt. Inconvenientul terapiei cu cefalosporine ţine de dificultatea atingerii unor concentraţii adecvate fetale, deşi antibioticul traversează uşor placenta. Biotransformarea drogului în diacetilcefalotin, produs activ în cadrul circuitului matern şi necunoscut din punct de vedere al acţiunii circuitului fetal, precum şi perioada mică de înjumătăţire (15—20 de minute) par a explica diferenţele de concentraţie şi eficacitate terapeutică. O particularitate în cadrul cefalosporinelor o prezintă cefaloridinele care traversează cu mare uşurinţă placenta şi cresc progresiv în concentraţie, în lichidul amniotic şi în sîngele fetal, unde persistă peste 20 de ore; comparativ cu 6 ore la mamă. Administrarea intramusculară a 1 g de cefaloridină permite detectarea, la 12 ore, a unei concentraţii active bactericide de 76% în cordonul fetal care după 12 ore creşte la 90% în cazul dozei de 2 g (Barr şi Graham, 1967).

3. *Eritromicina*

Traversează greu bariera placentară. Administrarea unor doze terapeutice repetate la mamă permite detectarea unor cantităţi infime în circulaţia fetală. Studiile pe avorturile terapeutice efectuate la femei la care s-a administrat eritromicină au arătat un pasaj foarte slab al acestui drog. Cercetările lui Philipson şi colab. în 1973 au arătat că există diferenţe în ceea ce priveşte concentraţia în sîngele fetal a drogului şi în funcţie de calea de administrare (parenteral sau *per os)* deşi niciodată nu întîlnim în circulaţia fetală nivele terapeutic active.

4. *Aminoglicozidele*

a) **Kanamicina** traversează cu uşurinţă placenta, fiind detectată în cordon la 15 minute după administrare. Maximum de concentraţie în sîngele matern este atins la o oră, în timp ce în sîngele fetal, la o oră şi 45 de minute. Aceasta face ca antibioticul să fie de utilitate practică în terapia antiinfecţioasă, atît *intra-*, cît şi *post-partum*, singurele inconveniente izvorînd din efectele secundare fetale, acustico-vestibulare şi renale.

b) **Gentamicina** traversează fără dificultate placenta, echilibrarea concentraţiilor materno-fetale realizîndu-se în decurs de 3—6 ore. Comportamentul biologic fetal pare a fi mai puţin afectat decît

Scanned with OKEN Scanner

în cazul celorlalte aminoglicozide. Lipsa unor studii de amploare nu permite prezentarea unor concluzii de mare valabilitate practică.

c) **Streptomicina** difuzează prin placentă ajungînd după 20 de minute în lichidul amniotic. Cercetările existente arată o diferenţă de distribuţie în diferitele compartimente fetale în funcţie de vîrsta de gestaţie. Astfel, în primul trimestru de sarcină şi în cel de al doilea, la început, concentraţia streptomicinei în circulaţia maternă, fetală şi lichidul cefalorahidian fetal sînt asemănătoare, pentru ca în ultimul trimestru antibioticul să nu mai fie detectat la nivelul lichidului cefalorahidian fetal. Aceste particularităţi de difuziune şi distribuţie determină comportamentul diferit al drogului în cursul sarcinii cu afectarea, în grade variate, a componentelor nervoase senzoriale, în special acustice şi vestibulare. Acţiunea toxică a streptomicinei asupra componentelor menţionate, precum şi asupra altor structuri nervoase apare în cursul tratamentului de lungă durată şi mai ales în primele două trimestre de sarcină.

5. *Colistinmethate*

Antibiotic polipeptidic cu o greutate moleculară de 1 200, care traversează greu placenta, dar persistă 18—22 de ore în circuitul amniotic astfel încît poate determina o serie de efecte nocive fetale.

6. *Cloramfenicolul*

Antibiotic ce difuzează facil prin placentă astfel încît după administrarea unei doze de 2 g, i.m., la nivelul cordonului ombilical fetal, concentraţia drogului atinge, după 70 de minute, nivel bactericid. Dat fiind faptul că în compartimentul fetal se întîlneşte aproximativ 25% din concentraţia maternă, efectul bactericid în acest compartiment nu apare decît după injectarea unor doze mari, ce depăşesc 1,5 g priză. Folosirea dozelor de 0,5 g/priză, cu un total de 2 g/24 de ore, nu are efect terapeutic în circulaţia fetală. *Clearance*-ul fetal al drogului este rapid. În ciuda numeroaselor date asupra efectelor secundare nocive de tip mielosupresiv ale cloramfenicolului asupra fătului, acestea nu apar decît în tratamentele ce depăşesc 4—5 zile şi cu doze peste 2 g/24 de ore. În concluzie, cloramfenicolul rămîne un antibiotic de excepţie în terapia infecţiilor materne în cursul sarcinii. Folosirea sa, datorită riscului de a determina sindroame mielosupresive (sindroame cenuşii), este bine să fie, pe cît posibil, evitată.

7. *Tetraciclinele*

Difuziunea tetraciclinelor şi a derivaţilor cloroxi- sau dimetilcloroxi- prin membrana placentară se realizează uşor. Echilibrarea concentraţiilor între cele două sectoare are loc după 4 ore. Toate antibioticele tetraciclinice prezintă mare afinitate pentru structurile dentare şi scheletice fetale şi neonatale, fiind încorporate în matricea osoasă şi determinînd o serie de anomalii de dezvoltare. Efectele nocive ale tetraciclinelor administrate în trimestrul al III-lea de sarcină şi în primul an de dezvoltare post-natală constau în decolorare dentară, hipoplazie a smalţului, creşterea procentului de carii dentare, tulburarea creşterii osoase, în special la oasele lungi. Aceste fenomene au un grad diferit de reversibilitate în funcţie de durata administrării, doză şi momentul de evoluţie al sarcinii.

8. *Sulfonamidele*

Difuzează cu mare uşurinţă prin placentă, echilibrul între cele două circulaţii atingîndu-se după aproximativ 3 ore. Comportamentul feto-placentar al diferiţilor derivaţi este legat de liposolubilitate, fixarea de proteine, greutatea moleculară, coeficientul de partaj etc.

Efectele nocive, deşi incomplet studiate, afectează o serie de procese biologice fun-

Scanned with OKEN Scanner

damentale la nivelul hematiei fetale cum ar fi glucozo-6-dehidrogenaza, glutation-reductaza, ceea ce modifică comportamentul osmotic şi de rezistenţă al acesteia, determinînd o distrucţie mai facilă cu creşterea nivelurilor de bilirubină, care peste anumite concentraţii au o serie de efecte bine cunoscute asupra sistemului nervos central.

9. *Izoniazida (HIN)*

Antibiotic tuberculostatic ce difuzează cu uşurinţă prin placentă, prezentînd însă riscul unor complicaţii neurologice de tip encefalopatie sau complicaţii periferice, determinate mai ales de antagonismul metabolic cu riboflavina.

10. *Rifampicina*

Antibiotic folosit în terapia tuberculozei şi ocazional în tratamentul gonoreelor rezistente şi care difuzează rapid prin placentă. Sînt semnalate o serie de acţiuni secundare, în special nervoase fetale. Datele existente sînt insuficiente şi se cunosc prea puţine lucruri cu privire la acţiunea secundară a acestui drog.

11. *Drogurile folosite în dirijarea travaliului, în intervenţiile obstetricale şi în terapia de reechilibrare materno-fetală*

a) **Diazepamul.** Traversează cu uşurinţă placenta, atingînd maximum de concentraţie fetală la o oră după administrare. Cercetarea distribuţiei la nivelul diferitelor ţesuturi fetale arată maximum de concentraţie la nivelul tractului gastro-intestinal, ficatului şi creierului. Fixarea la nivelul creierului este cea mai persistentă. Metabolizarea la nivelul fătului uman este foarte slabă deoarece acesta nu dispune de enzima N-demetilaza necesară inactivării. Datele acumulate arată lipsa unor efecte nocive, fiind consemnate doar efecte secundare minore. Cercetările din ultimii ani semnalează între consecinţele fetale următoarele manifestări: hipotonie, apnee, scăderea scorului Apgar şi tulburarea proceselor metabolice de adaptare la frig. La mamele care alăptează, administrarea de diazepam în doze de peste 20—30 mg/24 de ore duce la apariţia unor fenomene fetale, cum ar fi tulburări ale suptului, letargie, hipotonie etc.

b) **Barbituricele.** Traversează cu mare uşurinţă placenta. Comportamentul farmacokinetic în unitatea feto-placentară este influenţat de proprietăţile fizico-chimice specifice (liposolubilitate, greutate moleculară, disociere etc.). Barbituricele cu durată scurtă de acţiune ating maximum de concentraţie în circulaţia fetală după 10 minute. Echilibrarea între cele două circulaţii se realizează progresiv, începînd din momentul administrării. Concentraţii mari de barbituric se menţin în special la nivelul ţesutului cerebral. Ficatul fetal joacă un rol important în inactivarea barbituricelor. Secobarbitalul realizează echilibrarea concentraţiei materno-fetale în 4—5 min. Fealy, în 1958, studiind transmisia placentară a pentobarbitalului la femeie, a constatat o echilibrare a concentraţiei după 10 minute şi o persistenţă în sîngele fetal timp de 185 min. după injectare. Cercetări ample privind barbituricele au arătat că acestea au comportament variabil în funcţie de factorii fizico-chimici menţionaţi. Ficatul şi rinichiul fetal jucînd un rol important în procesele de metabolizare şi respectiv eliminare a lor.

c) **Analgezicele.** *Morfina.* Sanner şi Woods (1965), administrînd dihidromorfină tritiată la şobolani, au arătat că aceasta traversează cu uşurinţă placenta. Cercetări făcute pe femei gravide toxicomane au arătat, de asemenea, capacitatea de traversare a membranei placentare a morfinei şi derivaţilor acesteia. În ceea ce priveşte utilizarea acesteia, în prezent este bine cunoscut sindromul de dependenţă fetală precum şi persistenţa excreţiei urinare fetale în primele 3—5 zile după naştere,

Scanned with OKEN Scanner

din care motiv se recomandă a nu se prescrie la gravide decît în cazuri de excepţie.

*Meperidina*. Traversează placenta, afectarea şi eliminarea fetală fiind concordante cu doza, repetarea administrării, momentul introducerii drogului.

*Pentazocina*. Derivat cu proprietăţi analgezice asemănătoare meperidinei, traversează placenta în proporţii mai reduse faţă de aceasta; se foloseşte în anestezia şi analgezia obstetricală. Consecinţele fetale sînt reprezentate de depresie respiratorie şi tulburări de tonus.

*Analgeticele nenarcotice* (derivaţi ai acidului salicilic). Administrarea de aspirină în cursul sarcinii determină o serie de efecte materno-fetale cum ar fi: tulburări de agregabilitate plachetară, diminuarea activităţii factorului 12, fenomene ce stau la baza patologiei digestive hemoragice şi a patologiei fluido-coagulante. Aceasta face că administrarea aspirinei şi a derivaţilor salicilici să se facă cu mare discernămînt la femeia gravidă.

*Anestezicele locale*, folosite în anesteziile de conducţie sau în cele loco-regionale, exercită o serie de efecte fetale în funcţie de tipul drogului, calea de inoculare, doză.

Cercetările efectuate de Tucker şi colab., în 1970, au arătat că efectele diferitelor produse folosite în anestezia locală diferă în funcţie de gradul de cuplare cu proteinele sanguine fetale. O complicaţie frecventă a anesteziei logo-regionale, în special a anesteziei de conducţie paracervicale şi mai puţin frecvent a anesteziei peridurale este reprezentată de bradicardia fetală, ce apare la 10—15 minute de la injectarea drogului, nedepăşind 15 minute ca durată. Scăderea ritmului cardiac fetal poate ajunge pînă la 80—100 bătăi pe minut, fiind însoţită pe plan biochimic de acidoză. Acţiunea bradicardizantă pare a ţine de efectul depresiv miocardic.

d) **Tonicardiacele.** În urma administrării de digitală, sub diverse forme de prezentare, la femeia gravidă se constată o echilibrare a concentraţiilor materno-fetale aşa cum a arătat Roger şi colab. în 1972 prin cercetări serice materno-fetale ale concentraţiilor digoxinei. Deşi tratamentul digitalic în cursul sarcinii este acceptat de foarte multă vreme, studiul consecinţelor fetale ale acestui drog este incomplet. În general, se admite că digitalicele nu au efecte nocive evidente fetale.

e) **Agenţii beta-blocanţi.** Cercetările experimentale pe oaie au dovedit transferul rapid prin membrana placentară. Examenul atent al feţilor născuţi din mame ce au fost tratate în cursul sarcinii pe perioade mari de timp cu beta-blocante a evidenţiat o serie de tulburări de adaptare cum ar fi: fenomene respiratorii, scăderea scorului Apgar, bradicardie etc. Acestea s-ar explica prin acţiunea exercitată de aceste droguri asupra mecanismelor de adaptare hemodinamică fetală.

## Sindromul de dependenţă fetală la drogurile narcotice

Dacă la adult suprimarea administrării narcoticelor determină o serie de manifestări psihice, la făt, odată cu încetarea circulaţiei placentare apar o serie de modificări metabolice. Aceste manifestări se întîlnesc la 50—90% din copiii născuţi din mame toxicomane şi apar circa după 4—5 zile de la naştere, fiind mai evidente la 2—4 săptămîni după naştere. Intervalul liber între naştere şi apariţia sindromului depinde de doza folosită de mamă, durata folosirii toxicului, momentul suprimării drogului în raport cu naşterea. Consecinţele metabolice fetale evidenţiate la naştere sînt reprezentate mai ales prin fenomene de hipotrofie, hipertonie, iritabilitate, detresă respiratorie, vărsături, abraziuni tegumentale fetale la punctele de contact cu îmbrăcămintea de pat, convulsii etc. Reevaluarea acestor feţi la un an de la naştere a arătat că aproximativ 64% din

Scanned with OKEN Scanner

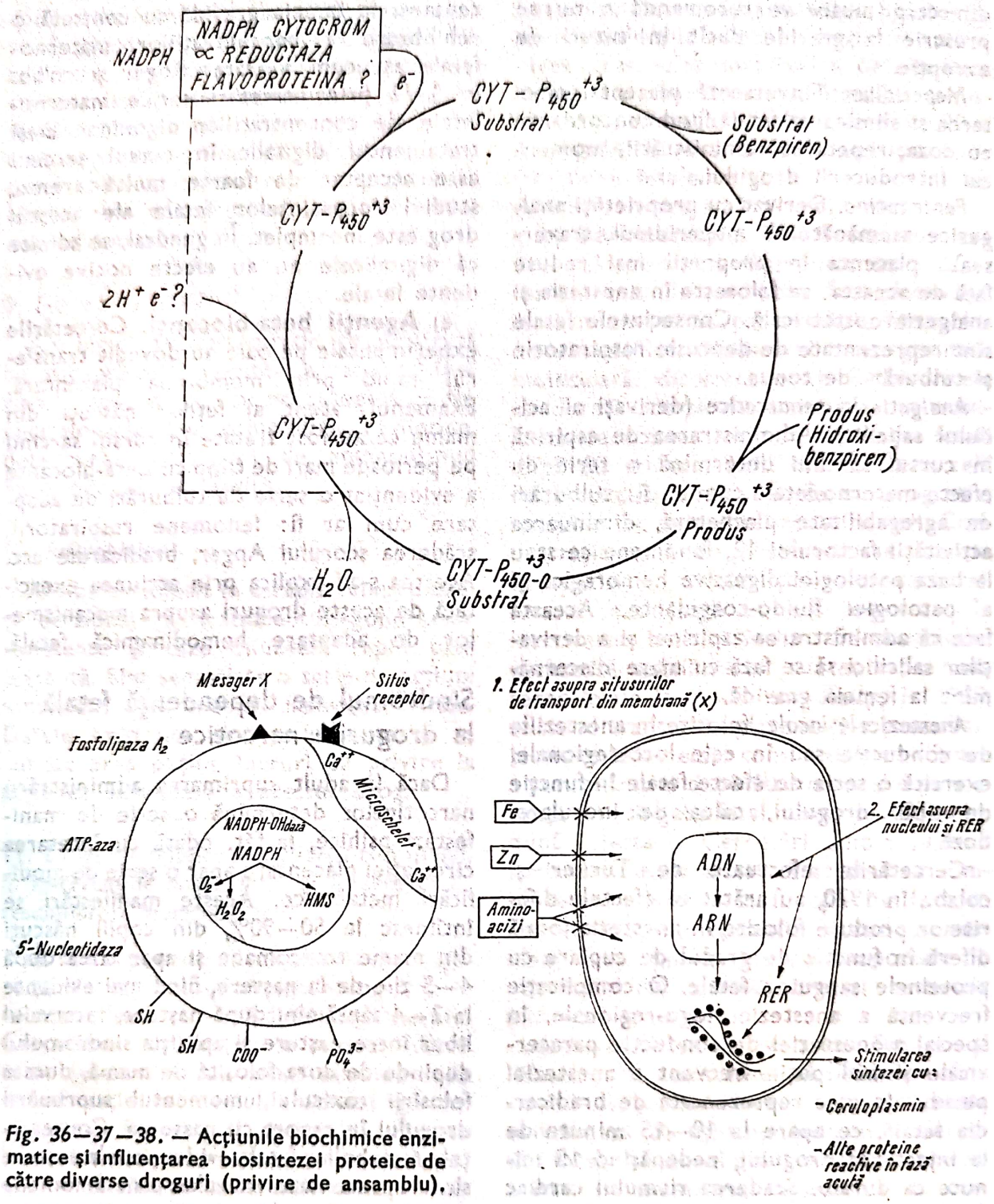



*Fig. 36—37—38.* — Acțiunile biochimice enzimatice și influențarea biosintezei proteice de către diverse droguri (privire de ansamblu).

ei sînt anormali din punct de vedere al dezvoltării. Lipsa unor studii reprezentative pe perioade mai îndelungate nu permite prezentarea dezvoltării ulterioare a acestor feți.

În concluzie, administrarea diferitelor droguri în cursul sarcinii, nașterii și lăuziei trebuie să aibă în vedere o serie de factori de biochimie, farmacologie, farmacokinetică și metabolism al respectivelor

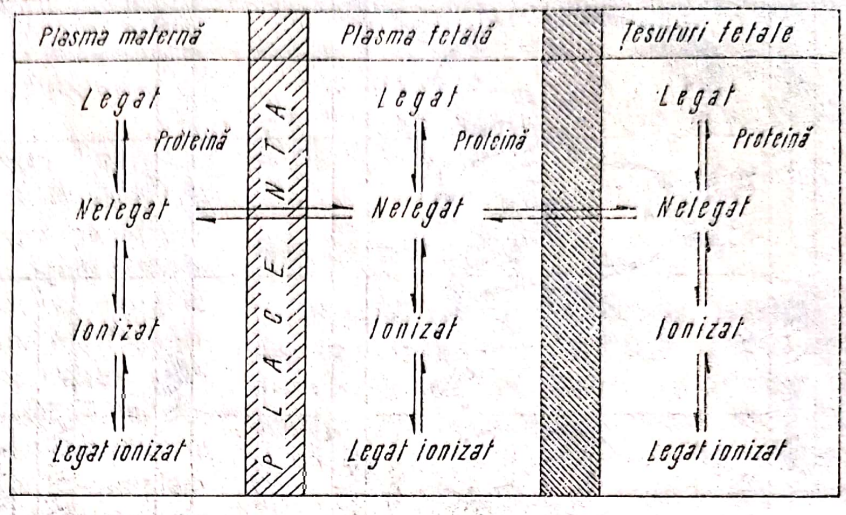



*Fig. 39.* — Relații între compartimentele materne și fetale în schimbul de droguri, în funcție de pH, structură, solubilitatea și starea de prezentare a drogurilor (liberă sau legată) (după Dodson W.E.).

droguri, luîndu-se în considerație potențialul nociv morfogenetic și biochimic, cu repercusiuni imediate și tardive, precum și de particularitățile reactivității genetice specifice produsului de concepție (fig. 36, 37, 38, 39).

# 14. Aspecte de teratogeneză și patologie embrio-fetală

**Generalități.** Patologia embrio-morfogenetică, patologia fetală peripartală grevează indicii de morbiditate și mortalitatea feto-neonatală și infantilă, cu repercusiuni, asupra fenomenelor demografice și economico-sociale (fig. 40). Aceste afirmații sînt concretizate prin următoarele exemple:

— 20—30% din mortalitatea perinatală are la bază agresiuni postconcepționale cu semnătură morfogenetică diferită;

— 1/3 din patologia peri-neonatală și infantilă este determinată de factori patologici pre- și postconcepționali;

— procentul de 4—10% cazuri cu anomalii morfogenetice și biochimice întîlnite

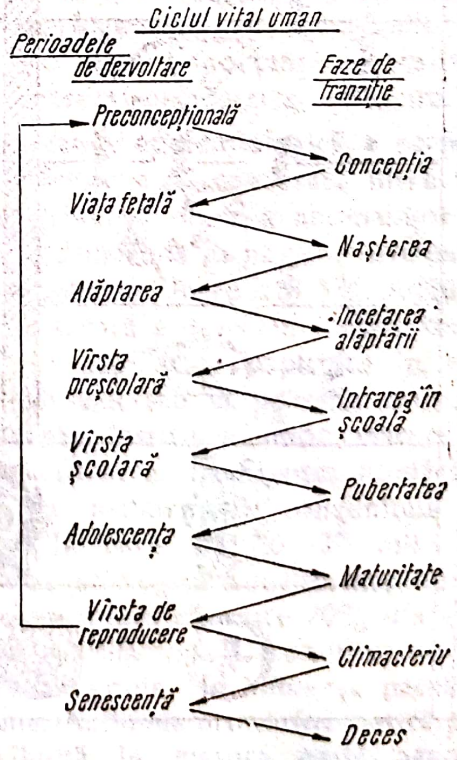



*Fig. 40.* — Fazele ciclului vital uman cu influența diverselor agresiuni asupra fenomenelor de reproducere, în funcție de cronologie (după Weaning G.O., grupul științific O.M.S. pentru dezvoltare umană și sănătate publică, 1974).

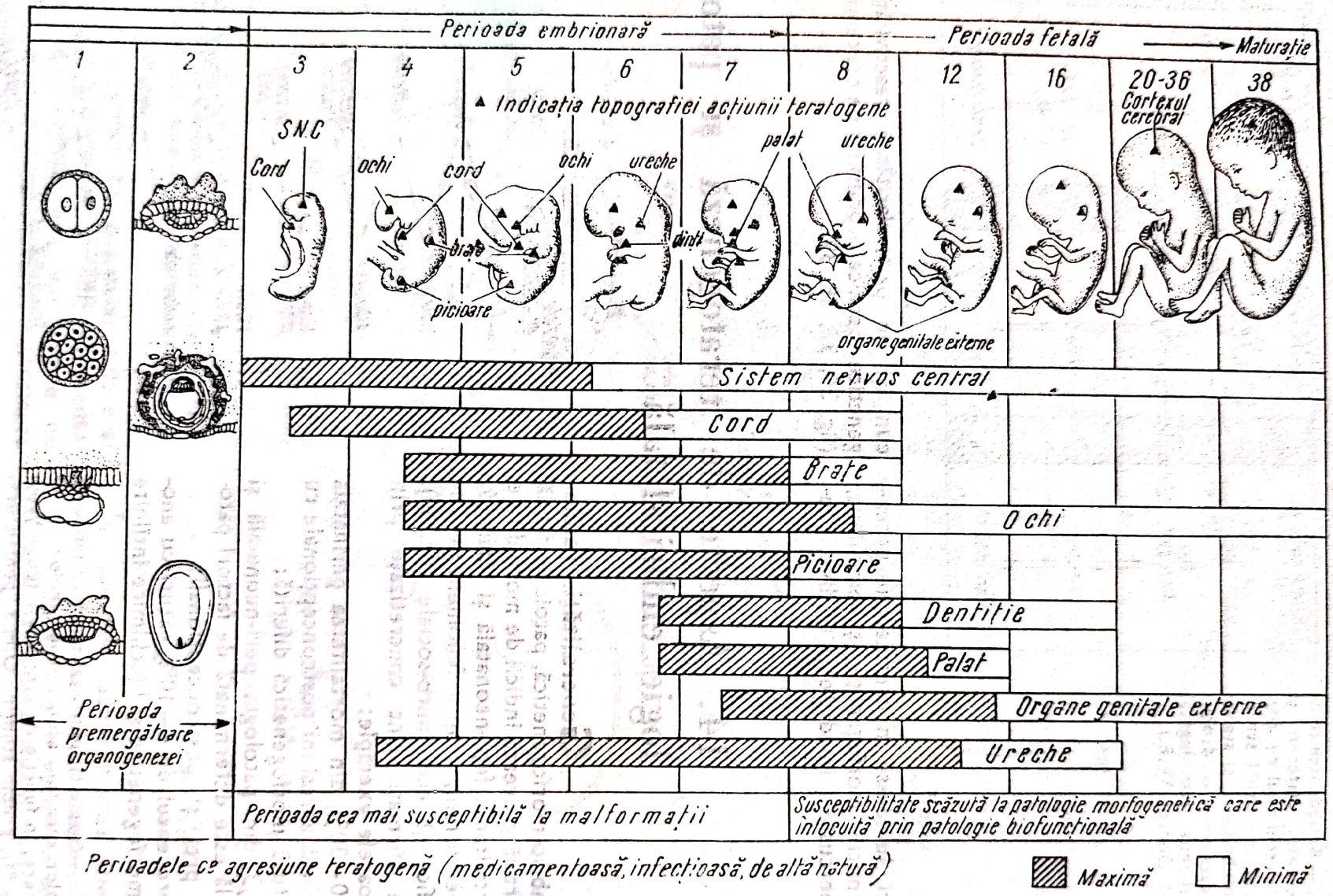



**Fig. 41. — Perioadele de agresiune teratogenă.**

la nou-născuţi şi depistat fie în perioada neonatală, fie în cea infantilă precoce sau tardivă, are la bază de asemenea leziuni pre- sau postconcepţionale.

Participarea diferiţilor factori genetici sau epigenetici este diferită în lucrările care analizează epidemiologia patologiei perinatale. În multe cazuri, agenţii patogeni afectează funcţia gametică, mergînd pînă la suprimarea proceselor morfogenetice şi cicloevolutive. În alte cazuri, alterarea gametică este nedepistabilă morfologic, fiind evidenţiată printr-o complicaţie apărută după fecundaţie sau ovoimplantaţie. Exteriorizarea clinică a acestui tip de alteraţie îmbracă forme diverse: avort, moarte intrauterină a produsului de concepţie, precoce sau tardivă, naşterea prematură etc. Analiza epidemiologică corectă a factorilor de risc embriofetal, fizici, chimici sau biologici, permite formularea unor măsuri profilactice curative eficiente. Analiza unor aspecte de patologie teratogenă, medicamentoasă, fizică şi infecţioasă, precum şi a interferenţelor biochimice şi biologice, permite conturarea posibilităţilor actuale de profilaxie şi combatere a riscului embrio-fetal, peripartal şi infantil.

*Clasificarea agenţilor teratogeni*

Tuchmann Duplessis, în 1968, împarte agenţii teratogeni în două mari grupe:

1) *genetici*, care acţionează prin modificarea comportamentului genetic al gameţilor, determinînd mutaţii compatibile cu fecundaţia, dar care se repercutează asupra transmiterii codului genetic în organizarea biologică post-fecundaţie;

2) *epigenetici*, care cuprind totalitatea factorilor ce perturbează fenomenele de dezvoltare a zigotului din momentul fecundaţiei pînă în perioada fetală tardivă.

Exteriorizarea acţiunii agenţilor epigenetici depinde de:

— momentul acţiunii;

— particularităţile biochimice şi patogenice ale agentului;

— repercusiunea asupra proceselor de creştere, diferenţiere şi maturaţie;

— funcţionalitatea mecanismelor metabolice şi imunobiologice materne, fetale şi placentare.

*Aspecte epidemiologice*

Perioada critică de acţiune patologică morfogenetică este definită diferit de diverşi autori. În general, se admite că această perioadă este cuprinsă între 15 şi 65 de zile din momentul fecundaţiei. Între 60 şi 90 de zile de la fecundaţie are loc organizarea morfo-funcţională a unor structuri, proces ce continuă pînă la 150 de zile. După 90 de zile singurele organe nedefinitivate morfologic sînt: aparatul genital, ochiul, encefalul.

După 150 de zile agresiunile intercurente se repercutează mai ales asupra proceselor de diferenţiere şi maturaţie funcţională.

Cunoscut fiind faptul că dezvoltarea embriogenetică umană este rezultanta interacţiunii continue dintre factorii genetici şi de mediu, prezentarea consecinţelor morfogenetice ale agresiunilor exogene are mare importanţă în instituirea unor măsuri profilactice eficiente.

Importanţa epidemiologică a patologiei embrio-fetale este conturată între altele şi de incidenţa mare a anomaliilor congenitale decelabile la naştere, evaluate pe diverse statistici între 2 şi 5%. Adăugarea la această cifră a numărului mare de anomalii asimptomatice depistate în cursul primelor luni sau al primilor ani atestă importanţa instituirii unor măsuri profilactice corecte. În Franţa, numărul de copii cu malformaţii congenitale este evaluat la cifre de 20—30 mii anual.

Analiza etiologică a malformaţiilor congenitale a arătat că peste 70% din ele au origine multifactorială, condiţionate deci, în diferite grade, de influenţe patologice exogene. Acţiunea dismorfogenetică poate fi atribuită în măsură egală agenţilor

Scanned with OKEN Scanner

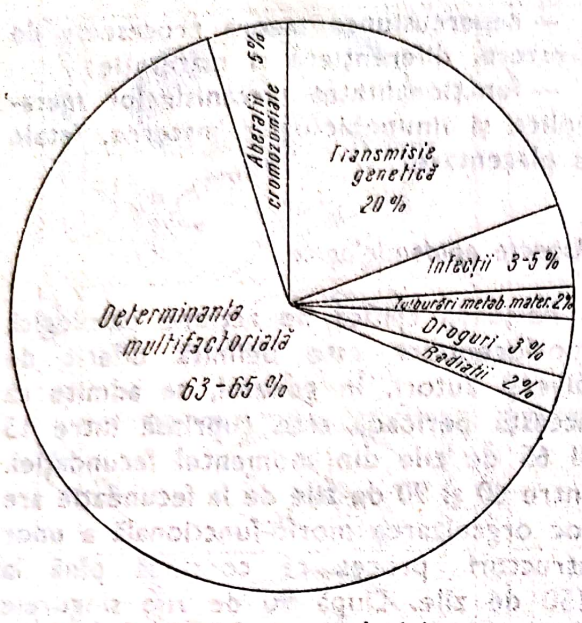



Fig. 42. — Epidemiologia patologiei teratogene.

infecţioşi, medicamentoşi şi radiaţiilor ionizante. Tulburarea proceselor de morfogeneză presupune ca agresiunile să fie eşalonate pe etapele specifice de dezvoltare, în doze adecvate. Perioada de maximă sensibilitate la om este între a 2-a şi a 12-a săptămînă de gestaţie.

Sensibilitatea de etapă derivă de la un organ la altul: sistemul nervos central are sensibilitatea maximă între zilele 15—25; cordul între zilele 20—40; membrele între zilele 24—36. În afară de etapele dezvoltării embrionare s-a mai evidenţiat rolul preferenţial al diferitelor agresiuni faţă de anumite structuri. Thalidomida afectează predominant scheletul, razele X lezează sistemul nervos central şi organele senzoriale, în special ochiul, rubeola provoacă în special leziuni ale organelor senzoriale (ochi) şi ale cordului.

O problemă relativ nouă este reprezentată de acţiunea aditivă morfogenetică a substanţelor hormonale. În această categorie se discută în special glucocorticoizii şi anticoncepţionalele care ar interveni ca factori de influenţare a realizării traducerii mesajului genetic.

*Agresiunea teratogenă medicamentoasă*

Agresiunea medicamentoasă, embriofetală şi neonatală, reprezintă un lucru bine fundamentat. De aceea, odată cu înţelegerea particularităţilor biologice şi funcţionale ale aşa-zisei bariere placentare, se impune o reevaluare a mînuirii drogurilor în practica medicală, în general, şi în cea obstetricală, în special. Cunoscute fiind mecanismele stocajului informaţiei genetice şi influenţele multiple cu exteriorizări diferite asupra patologiei gametice se impune o mai mare atenţie în

*Tabelul 10*

**Drogurile cu potenţial teratogen la om**

| Drog | Efecte adverse |
|---|---|
| *Grupa I.* | |
| Substanţe cu mare potenţial teratogen | |
| Aminopterine | Malformaţii majore |
| Thalidomidă | Malformaţii majore |
| *Grupa II.* | |
| Substanţe cu potenţial teratogen scăzut | |
| Androgeni | Masculinizare |
| Busulfan, Chlorambucil | Malformaţii majore şi deces |
| Progesteron | Masculinizare |
| Salicilat | Malformaţii minore |
| Streptomicină | Leziuni ale nervilor cranieni (perechea a VIII-a) |
| *Grupa III.* | |
| Substanţe cu potenţial teratogen incert | |
| Cortizon | Avort, deces fetal |
| Chinină | Leziuni scheletice |
| | Leziuni de nervi cranieni (perechea a VIII-a) |
| Tetraciclină | Leziuni scheletice şi dentare |
| Tolbutamidă | Malformaţii majore |
| Cumarină | Hemoragii şi deces fetal |
| Difenilhidantoină | Gură de lup |
| L.S.D. (Acid lisergic) | Fracturi cromozomiale şi malformaţii scheletice |

Scanned with OKEN Scanner

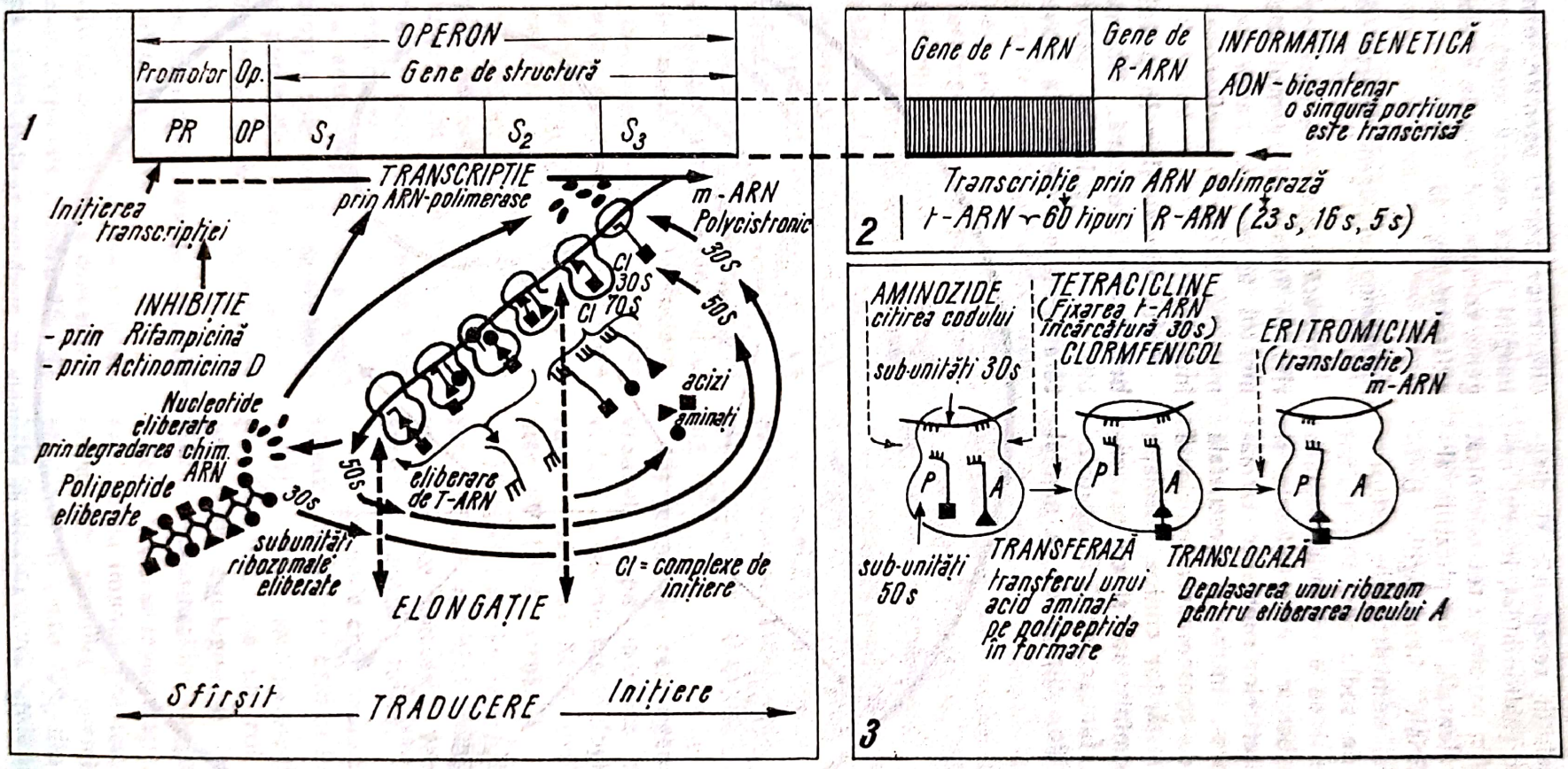



**Fig. 43. — Mecanismele de sinteză proteică intracelulară cu acțiunea exercitată de diferite droguri asupra proceselor fundamentale celulare.**

mînuirea arsenalului terapeutic şi diagnostic. Tragedia Thalidomidei, icterul nuclear sulfonamidic, patologia tetraciclinică, fibroplazia retrolentală, complicaţiile alimentaţiei artificiale, hemoragiile cerebrale secundare, administrările excesive de bicarbonat de sodiu etc. sînt numai cîţiva din factorii ce arată multitudinea şi gravitatea efectelor embrio-fetale şi neonatale ale diferitelor substanţe. Urmărirea atentă pre-, intra- şi postnatală materno-fetală cu consemnarea judicioasă a tuturor manifestărilor clinice, corelaţia cu drogurile administrate şi cu prezentarea ştiinţifică, fundamentată fiziopatologic, a observaţiilor clinice de la nivelul diferitelor unităţi permite formarea unei imagini juste asupra morbidităţii iatrogene, completînd lista de farmacovigilenţă existentă (fig. 43).

*Agresiunea teratogenă infecţioasă*

Îmbracă aspecte de exteriorizare diferită, în funcţie de agentul etiologic, momentul agresiunii, starea de imunitate maternă, măsurile profilactice şi curative întreprinse.

**Rolul virusurilor în patologia embrio-feto-placentară.** Observaţiile publicate de Gregg, în 1941, privind acţiunea teratogenă a rubeolei la gravide deschid

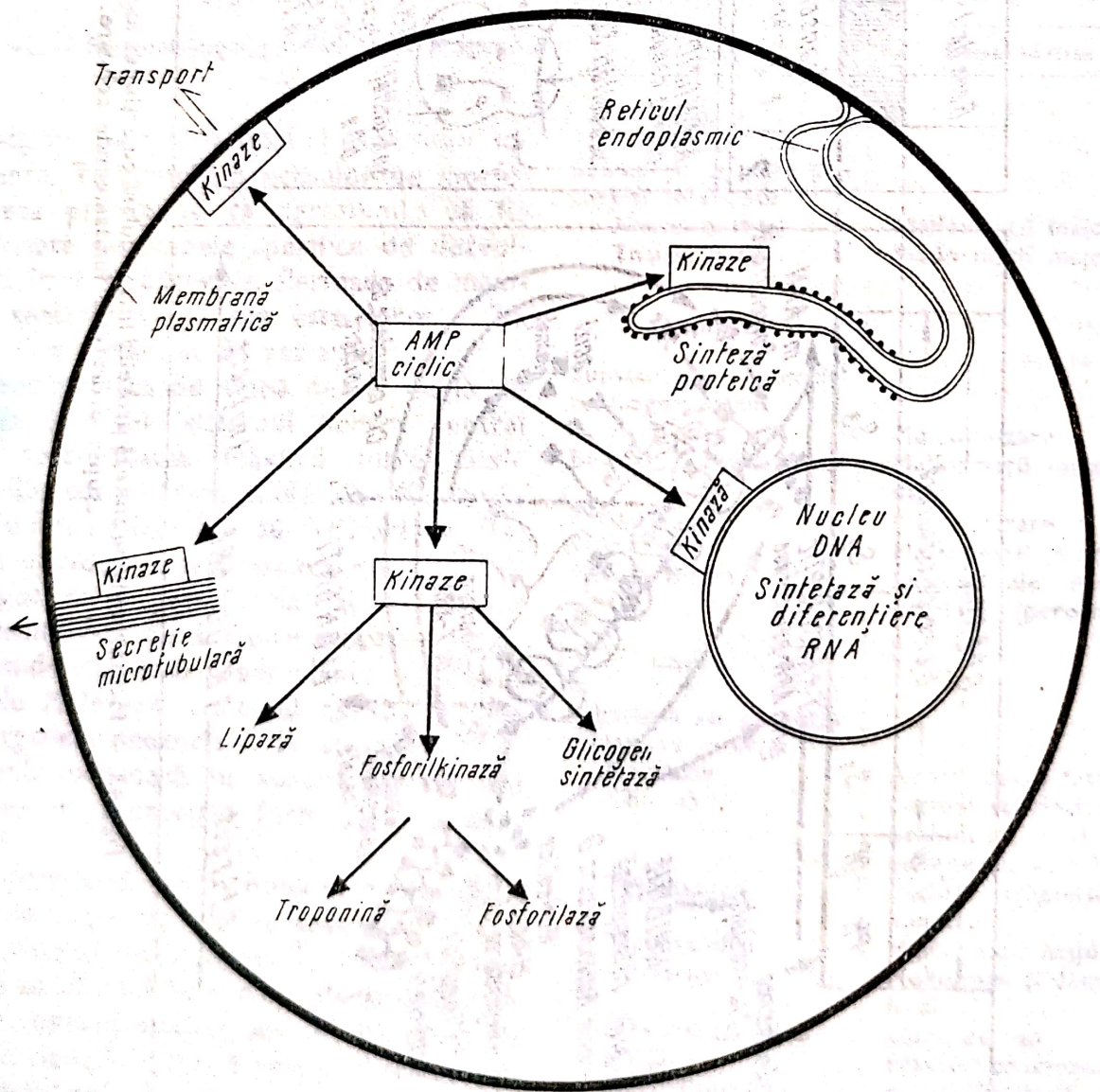



Fig. 44. — Aspecte de ansamblu de biochimie celulară.

perspective noi în studiul epidemiologic şi etiopatogenic al malformaţiilor congenitale. Cercetările efectuate pe animale placentate au evidenţiat multiple aspecte patologice legate de infecţia virală gravidică, ce merg de la moartea produsului de concepţie pînă la lipsa oricărei manifestări. Dificultăţile studiului pe animal au determinat preferinţa cercetătorilor pentru oul embrionat de pasăre. Acest model a fost folosit pentru prima dată de Hamburger şi Habel în 1947 în studiul virusului gripal de tip A. Blatner, în 1951, studiind acţiunea virusului Newcastle, specific păsărilor, pune bazele ştiinţifice ale teratogenezei experimentale. Extensia studiilor asupra virusurilor parotiditei epidemice, gripei, precum şi coroborarea cu acţiunea teratogenă a agenţilor chimici şi fizici au evidenţiat o serie de aspecte fundamentale, în strînsă corelaţie cu etiopatogenia malformaţiilor congenitale.

1) Patologia embrio-morfogenetică apare numai în prezenţa virusului viu cu proprietăţi infectante.

2) Afectarea patologică ţine de gradul lezării elementelor blastemice în cadrul proceselor de creştere şi diferenţiere. Modificările patologice ale elementelor primordiale merg de la tulburări minime de kinetică şi diferenţiere celulară, pînă la necroză celulară.

3) Gradul de afectare şi forma de exteriorizare depind de momentul agresiunii, extensia lezională, capacitatea de regenerare şi rezervele regenerative etajate multicentrice embrionare.

4) Structura antigenică virală şi proprietăţile biologice specifice fac ca leziunile să difere din punct de vedere al specificităţii de organ şi al exteriorizării pe acelaşi organ.

5) Afectarea morfogenetică depinde de masivitatea infecţiei virale.

6) Etapa critică morfogenetică este situată între 15—65 de zile de la concepţie, după Tuchmann-Duplessis şi între 15—42 de zile, după Toundury.

7) Particularităţile imunobiologice materne ca imunizarea prin infecţii anterioare, comportamentul biologic placentar, reactivitatea genetică celulară, calea de infecţie, masivitatea infecţiei, tipul serologic, sînt factori ce influenţează patologia morfo-displazică.

9) Mecanismele imunologice materne modificate în cursul gestaţiei, caracterizate prin scăderea eficacităţii imunitare virale par a favoriza nu atît reinfectarea, cît mai ales activarea patologică a virusurilor latente, cum ar fi a herpesului, varicelei zooster şi a citomegalovirusurilor.

10) Căile de infecţie sînt hematogenă, transplacentară, ascendentă transcervicală.

11) Acţiunea infecţiei virale se poate exercita prin mai multe mecanisme:

— modificări materne, biochimice, hemodinamice, metabolice;

— modificări placentare, biochimice, hemodinamice, morfologice;

— modificări patologice embrio-fetale, morfogenetice, biochimice, acute, latente sau evolutive (imediate sau tardive) (fig. 44).

12) Virusurile teratogene nu aparţin vreunei grupe specifice din punct de vedere biochimic sau biologic. De exemplu rubeola este un RNA virus iar herpesul este un DNA virus.

13) Mecanismele lezionale sînt reprezentate de modificări celulare, leziuni vasculare ce afectează secundar morfogeneza, necroză celulară.

14) Leziunile cromozomiale nu sînt încă admise ca factori primordiali.

15) Studiul morfopatologic şi imunologic placentar are un rol important în cercetarea etiologiei şi instituirea profilaxiei malformaţiilor congenitale.

16) Corelarea investigaţiei placentare cu explorarea imunologică fetală prin cercetarea IgM specifice permite precizarea etiologiei în peste 75% din leziunile embrio-fetale de natură virală sau infecţioasă.

Scanned with OKEN Scanner

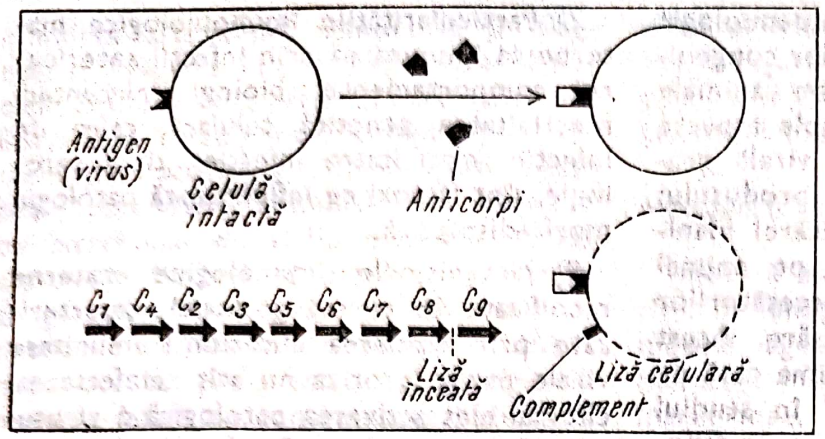



*Fig. 45.* — Mecanismul ipotetic de acţiune patogenă în agresiunea virală.

*Profilaxia patologiei morfogenetice infecţioase virale*

Mijlocul cel mai eficace actualmente este reprezentat de vaccinarea profilactică, preconcepţională, care trebuie făcută cu minimum 2—3 luni înainte de fecundaţie, preferîndu-se vaccinările prepubertare. Imunizarea prin vaccinare ridică o serie de probleme determinate de diferenţele observate adeseori între gradul imunităţii conferite de infecţie şi a celei conferite de vaccinare. Aceste diferenţe par a ţine de următorii factori:

— calea de administrare a vaccinului;
— durata imunităţii postvaccinale;
— tipul vaccinului folosit;
— diferenţele serotipice şi antigenice.

Vaccinarea în cursul sarcinii cu virus rubeolic atenuat a evidenţiat prezenţa de leziuni oculare şi cardiace. Deşi cazurile raportate nu depăşesc numărul zecilor, aceasta face ca majoritatea autorilor să fie foarte rezervaţi în privinţa vaccinărilor cu virusuri vii atenuate în cursul sarcinii. Un alt aspect observat cu ocazia vaccinărilor accidentale pare a ţine de comportamentul patologic diferit al formelor virale defective apărute în cultură, ce par a avea potenţial oncogen direct sau permisiv.

# 15. Procesele de vindecare şi cicatrizare a plăgilor pelvigenitale contaminate

Agresiunea infecţioasă determină frecvent perturbarea integrităţii anatomice a structurilor mucoase, vasculare şi musculo-conjunctive pelvigenitale. Procesele ce stau la baza restabilirii integrităţii anatomice şi funcţionale a soluţiilor de continuitate sînt cunoscute sub denumirea de procese de cicatrizare şi vindecare. Ele au la bază fenomene de regenerare celulară, proliferare celulară, producţie de colagen. La animalele superioare, regenerarea celulară este limitată, fiind înlocuită de proliferarea epitelială, endotelială şi fibroblastică cu producţie de structuri colagene, ce apare precoce, în primele faze ale inflamaţiei şi se continuă pe parcursul mai multor luni.

Clasic, procesul de cicatrizare a plăgilor a fost împărţit în mai multe faze, pe baza rezultatelor experimentale obţinute la

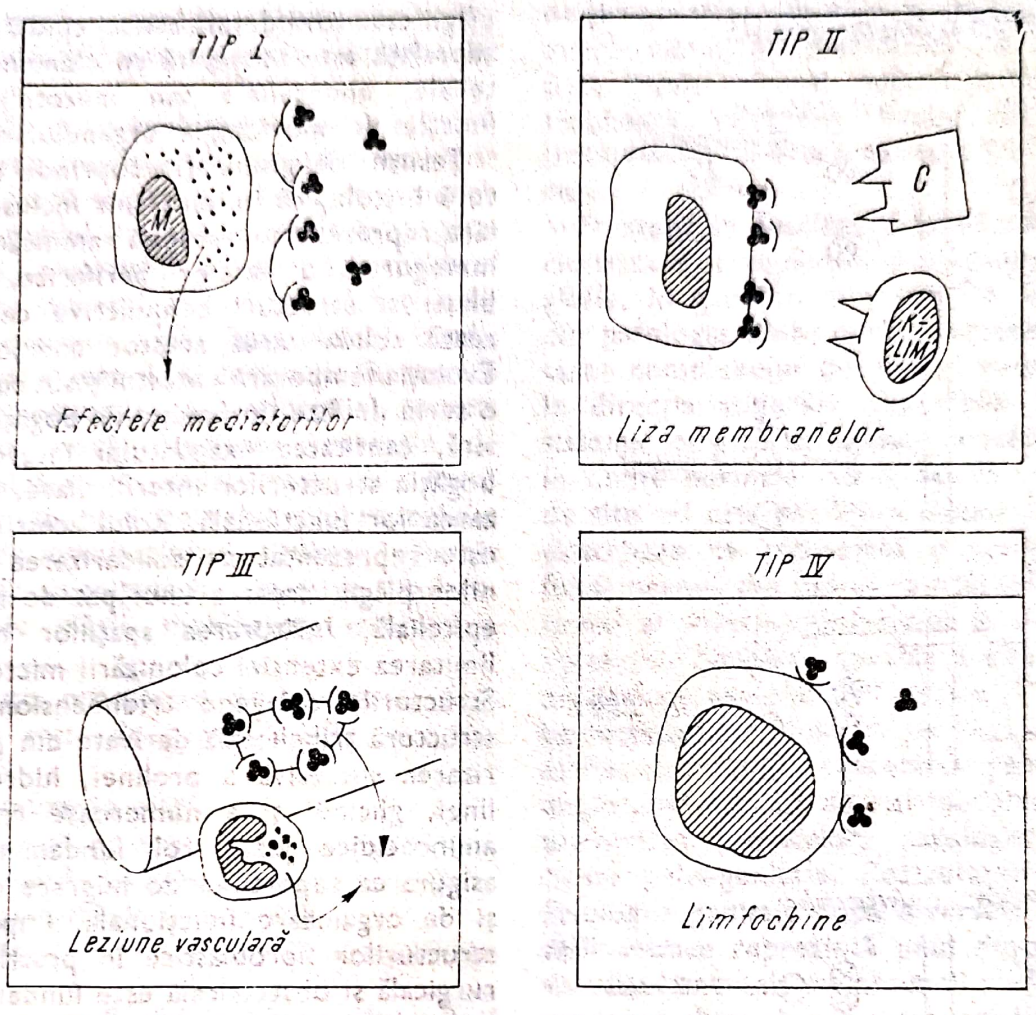



*Fig. 46.* — Mecanismele imunopatogene din leziunile tisulare (după Gunnar-Bendixen). Sistemul mediator nespecific cu includerea tuturor factorilor ce participă la complexul reacţional: *I*-sistemul mastocitar; *II-III*-sistemul complementar; *III-IV*-sistemul de coagulare; *IV*-limfochine.

animale: faza de lag, faza logaritmică, faza de platou. La acest proces de vindecare participă structuri celulare diferite: reticulo-endoteliale, sanguine, fibroblastice etc. Dirijarea fenomenelor de vindecare este integrată printr-o serie de mecanisme simpato-adrenergice şi umorale. Componentele reacţiilor inflamatorii, reprezentate în special de reacţia fluido-coagulantă, reacţia exsudativă, intervin cu mare pondere în dirijarea acestui fenomen complex.

Contaminarea bacteriană perturbează desfăşurarea normală a fenomenelor de cicatrizare. Depăşirea unui indice de contaminare de peste $10^3$ germeni/$cm^3$ face ca mijloacele de apărare locală să fie depăşite, determinînd apariţia unei complicaţii septice locale cu extensie diferită. Complicaţia infecţioasă rezultată în urma contaminării excesive determină apariţia fenomenelor inflamatorii menţionate în cadrul reacţiilor de apărare la poarta de intrare. Timpul scurs de la contaminare pînă la apariţia infecţiei plăgii, manifeste clinic, variază între 48 de ore şi 4—5 zile. În cazul stăpînirii procesului septic, concomitent cu procesul de înlăturare a infecţiei, asistăm la apariţia unor fenomene proliferative, fibroblastice, epiteliale şi endoteliale, urmate de migrarea acestor structuri, cu elaborarea de elemente fibrilare şi nestructurale, viteza de migrare

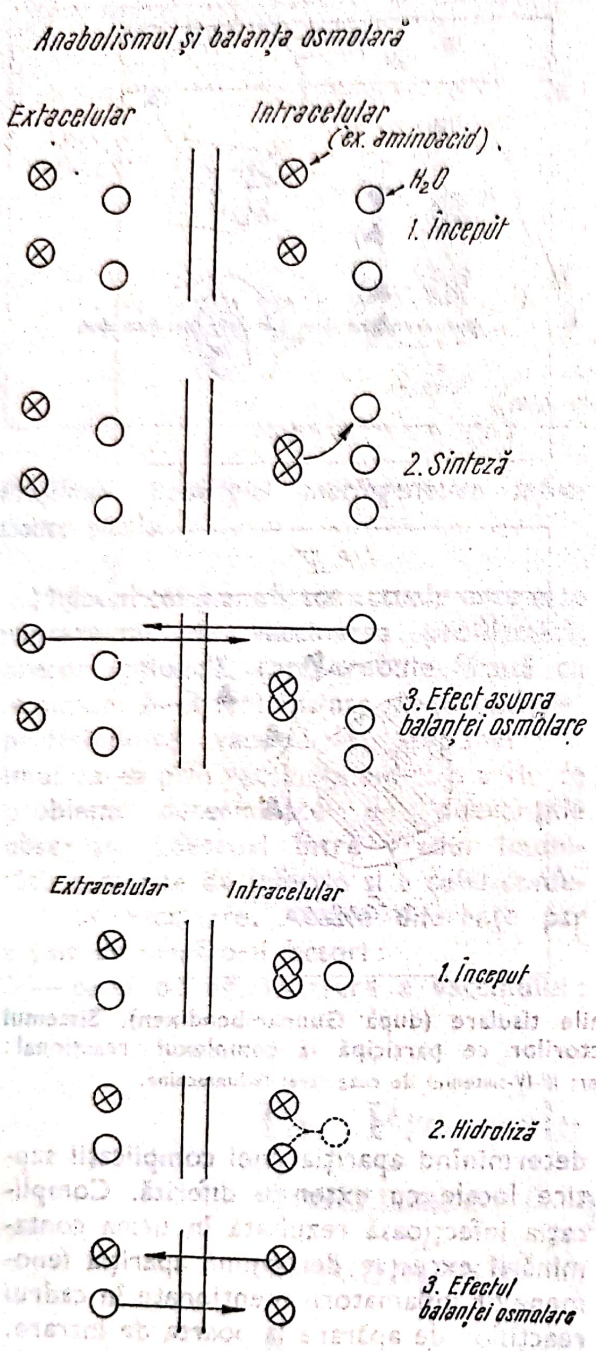



*Fig. 47—48.* — Modificările anabolice, catabolice şi osmotice de la nivelul plăgilor.

celulară fiind de 0,2 mm/zi. Limitarea procesului migrator pare a ţine de factori biochimici şi de contactul intercelular. Dirijarea migrării se realizează pe calea ramificaţiilor fibrinice ale procesului exsudativ inflamator. Terminarea vindecării plăgii este considerată atunci cînd întreaga suprafaţă este acoperită cu elemente epiteliale, endoteliale sau mezoteliale în funcţie de morfologia organului afectat.

Ţesutul de granulaţie cuprinde o mixtură histologică în care sînt incluse capilare reprezentînd extensia ramificării prin înmugurire a vaselor periferice, fibroblaşti şi structuri conjunctive ce realizează solidarizarea acestor componente. Evoluţia temporară a acestui ţesut cuprinde o serie de faze, în funcţie de bogăţia capilară, cantitatea exsudatului intercelular, bogăţia structurilor interfibrilare, organizarea lor funcţională. Rolul acestui ţesut este reprezentat de solidarizarea marginilor plăgii, crearea unui pat de migrare epitelială, înlăturarea spaţiilor moarte, limitarea extensiei colonizării microbiene. Structurile colagene tridimensionale cu structură triheliceală derivate din polimerizarea succesivă a prolinei, hidroxiprolinei, glicinei şi a numeroase reziduuri aminoacidice joacă rol fundamental în asigurarea suportului de migrare celulară şi de organizare funcţională. Importanţa structurilor fibroblastice în practica chirurgicală şi obstetricală este fundamentală şi înţelegerea fiziologiei şi fiziopatologiei lor stă la baza perfecţionării chirurgiei moderne şi fundamentării ştiinţifice a proceselor de dirijare a cicatrizării plăgilor.

Fenomenele de proliferare vasculară, conjunctivă şi exsudare alcătuiesc faza proliferativă a cicatrizării, reprezentînd manifestarea iniţială a evoluţiei favorabile a procesului inflamator.

Faza de proliferare este urmată de remodelare care restabileşte comportamentul funcţional şi distribuţia în concordanţă cu particularităţile specifice ale fiecărui ţesut. Spaţial procesul de cicatrizare prezintă o fază de accelerare, care cuprinde mecanismele de control infecţios şi de restaurare a integrităţii ţesutului, a cărei durată se întinde pe parcursul a 18—21 de zile, urmată de o fază în platou, ce cuprinde intricarea mecanismelor de proliferare şi

Scanned with OKEN Scanner

remodelare, urmată de reluarea particularităților funcționale specifice respectivului țesut.

Desfășurarea evolutivă a fazelor menționate este condiționată de influența unor factori locali și generali, între care menționăm gradul leziunilor tisulare, irigația tisulară, materialul de sutură, echilibrul proteic, mineral, vitaminic, funcționalitatea organelor vitale (ficat, rinichi, cord), patologia metabolică, complicațiile septice grave (septicemie, șoc endotoxic), terapia imunosupresivă, iradierea, retența de corpi străini. În cadrul factorilor locali insistăm în mod deosebit asupra rolului jucat de traumatismul tisular, ischemia lezională, manipulările excesive tisulare, tensiunea plăgii, mobilizarea excesivă a plăgii.

Evoluția proceselor de cicatrizare prezintă o serie de particularități care depind de:

— localizarea plăgii;
— agentul etiologic;
— leziunile tisulare;
— manifestările sistemice;
— stăpînirea procesului de contaminare septică.

În funcție de acești factori, în cadrul măsurilor de îngrijire se asociază o serie de procedee terapeutice ce cuprind pansamente, folosirea profilactică de antibiotice, irigații, drenaj, sutură primară sau secundară, eliberarea firelor de sutură ischemiante, înlăturarea corpilor străini etc.

Prezentarea succintă a fenomenelor de cicatrizare și vindecare a plăgilor chirurgicale, în general, și a plăgilor infectate din patologia obstetricală, permite orientarea complexului de măsuri terapeutice în direcția asigurării suportului local și sistemic care să contribuie la menținerea în limite normale sau la accelerarea, ori de cîte ori este posibil, a fenomenelor de cicatrizare ce reprezintă o componentă fundamentală din cadrul complexului reacțional al macroorganismului la diferitele agresiuni. Dirijarea corectă a cicatrizării, prevenirea complicației septice și combaterea extensiei acesteia, pe lîngă efectele exercitate asupra economiei generale a organismului joacă un rol fundamental în prevenirea sechelelor, patologiei infecțioase pelvi-genitale. Restaurarea morfofiziologiei genitale după diversele complicații septice reprezintă unul din obiectivele fundamentale ale practicii obstetricale moderne, dispunînd în acest sens de numeroase mijloace medicale și chirurgicale.

# 16. Tratamentul antiinfecțios nespecific

Complicația infecțioasă *post partum* și *post abortum* este determinată atît de germenii definiți clasic patogeni, cît și de cei considerați saprofiți din flora normală, care populează suprafața tegumentelor și mucoaselor. Această varietate de germeni determină modificări lezionale, morfologice, biochimice diverse, precum și răspunsuri imunologice diferențiate. Exteriorizarea clinică, fiziopatologică și biologică îmbracă aspecte variate în funcție de raporturile stabilite între agresiunea infecțioasă și mecanismele de apărare locală și sistemice. Cunoașterea complexității modificărilor induse și a formelor de exteriorizare clinică și fiziopatologică permite adaptarea măsurilor terapeutice la particularitățile evolutive specifice fiecărui organism și eșalonarea lor gradată și cumulativă în cadrul complexului de elemente terapeutice antiinfecțioase.

Mijloacele terapeutice nespecifice cuprind totalitatea măsurilor *locale* și *gene-*

Scanned with OKEN Scanner

*rale*, menite să contribuie la susţinerea mecanismelor normale de apărare antiinfecţioasă.

Măsurile terapeutice locale constau în totalitatea procedeelor ce facilitează scăderea indicelui de contaminare a plăgii, accelerarea desfăşurării reacţiilor de apărare vasculotisulară, drenajul colecţiilor septice, înlăturarea corpilor străini, înlăturarea ţesuturilor necrozate contaminate septic, evacuarea conţinutului uterin.

Mijloacele terapeutice generale caută să menţină în parametri normali funcţionalitatea reacţiilor sistemice de apărare şi funcţionalitate tisulară şi metabolică.

Realizarea acestor obiective presupune menţinerea în parametri normali a echilibrului hemodinamic, hematologic, a funcţiei respiratorii, a funcţiei renale şi hepatice şi a mecanismelor de apărare imune.

În cadrul terapiei de susţinere imună un rol important îl ocupă tratamentul cu gamaglobuline, utilizate atît în scop profilactic, cît şi în scop curativ. În scop profilactic sînt indicate în prevenirea accidentelor legate de vaccinări antivirale, în special vaccinarea antivariolică. Aceste accidente apar mai ales la gravide cu teren deficitar ele îmbrăcînd aspectul de vaccină generalizată, vaccină gangrenoasă, eczemă Kaposi etc., în special în cazul vaccinărilor accidentale sau de mare necesitate.

Utilizarea în scop curativ este indicată în procesele infecţioase recidivante şi în complicaţiile infecţioase *post partum* sau *post abortum*.. În procesele infecţioase *post partum* sau *post abortum* este indicată utilizarea căii de administrare venoasă, cu toate inconvenientele reprezentate, mai ales de posibilitatea apariţiei fenomenelor alergice anafilactice. Injectarea intravenoasă va fi făcută lent folosindu-se soluţii 1% de gamaglobuline, 16%, în doză de 2 mg/kilocorp. Administrarea intravenoasă determină modificarea profilului electroforetic al proteinelor plasmatice cu o creştere de 15—20% a concentraţiei de gamaglobuline. Apariţia fenomenelor de intoleranţă impune oprirea perfuziei şi instituirea măsurilor antianafilactice. Practica terapiei complicaţiilor infecţioase *post abortum*, *post partum* şi postoperator prin folosirea de gamaglobuline sub forma diferitelor preparate (gamavenin) a dat rezultate încurajatoare fără a exista o codificare bine definită a mecanismului de acţiune şi a criteriilor dirijării terapiei şi asocierii cu tratamentul antibiotic.

Tot în cadrul măsurilor menite să contribuie la îmbunătăţirea răspunsului imun sînt cuprinse totalitatea procedurilor de imunostimulare, ce folosesc preparate specifice sau nespecifice. Aceste preparate sînt încorporate în polivaccinuri sau monovaccinuri.

Preparatele polivaccinice pot fi compuse din microbi sau bulion vaccin (Delbet). Polivaccinurile microbiene pot fi trivaccinuri, tetravaccinuri sau vaccinuri complexe. Între aceste preparate menţionăm trivaccinurile (streptococ, neisseria, pneumococ), tetravaccinul piogen (stafilococ, streptococ, piocianic, corynebacterium), antibiogenul Buschettini (streptococ, stafilococ, pneumococ, piocianic, colibacil), vaccinul Weill-Dupont (pneumococ, stafilococ, enterococ, tetragen). Aceste vaccinuri pot fi administrate subcutanat sau intramuscular. Un vaccin polimicrobian folosit în terapia imunostimulantă este polidinul ce conţine aproximativ 48 milioane germeni microbieni inactivaţi/ml.

Vaccinurile administrate *per oral* sau în aerosoli intranazal, cunoscute sub denumiri diferite, intră în cadrul măsurilor terapeutice digestive şi respiratorii.

Vaccinurile monomicrobiene se prepară pornind de la cultura pură a respectivului germen sau folosind germenul izolat de la bolnavi. Această ultimă formă este cunoscută ca autovaccin. Mai cunoscute din categoria acestor tipuri de vaccinuri sînt cele antistafilococice, antiklebsiella, antipiocianice, antiproteus.

Scanned with OKEN Scanner

Monovaccinurile tind să se răspîndească în terapia imunostimulantă a infecțiilor nozocomiale rezistente la antibiotice.

Mecanismul de acțiune are la bază stimularea producerii de imunoglobuline specifice.

Tot în cadrul stimulării imunologice cu țintă monomicrobiană intră și folosirea anatoxinelor cum ar fi anatoxina stafilococică, tetanică, difterică etc.

Inconvenientele stimulării imunologice prin folosirea vaccinurilor mono-, polimicrobiene și a produselor de metabolism microbian sau a toxinelor acestora țin de fenomenele de intoleranță locală și sistemică, de lipsa unor elemente orientative științifice, care să permită statuarea unor principii bine codificate privind dirijarea imunostimulării, integrarea ei în complexul măsurilor terapeutice antiinfecțioase, momentul instituirii, individualizarea terapiei.

Alte măsuri terapeutice de stimulare imună cuprind mijloacele menite să influențeze comportamentul limfocitelor T și B, care deocamdată nu au depășit faza experimentală.

Practica terapiei antibiotice a evidențiat o serie de aspecte noi în patologia infecțioasă legate de procesele de suprainfecție și acțiunea imunosupresivă a unor preparate antimicrobiene.

Prezentarea în 1967 de către Taunley și Selenke a acțiunii antianafilactice a triacetilului de oleandomicină la cobaii sensibilizați cu ovalbumină deschide un nou cîmp de investigații în domeniul terapiei antibiotice.

Mecanismul de acțiune imunodepresiv al triacetil-oleandomicinei, macrolidelor, tetraciclinelor, dehidrostreptomicinei, cotrimoxazolului, rifampicinei, în doze mari și tratament prelungit a fost probat prin cercetarea testului de transformare limfoblastică și de rozetă naturală *in vitro*.

Mecanismul intim fiziopatologic este încă discutabil, acțiunea imunosupresoare părînd a ține de influențarea biochimiei celulelor imune sau de perturbarea răspunsului anticorpo-genetic plasmocitar. O serie de autori au pus în evidență modificări de tip antiinflamator obiectivate prin scăderea concentrației mediatorilor biochimici de tip serotonină, histamină, bradikinină.

Cercetări mai noi corelează modificările imunodepresive cu mecanismele imunobiologice preexistente afecțiunii infecțioase, precum și noul echilibru biologic stabilit în cursul infecției (tabelul 11).

*Tabelul 11*

**Mecanismele hipoproteinemiei**

(Plasma protein metabolism, S. Jarminn, *Acta Anest. Scand.* 1974, supl. 55, 95)

| Mecanism | Tip | Ec. Clinic |
|---|---|---|
| Hemodiluție | | hiperîncărcare cu NaCl și apă |
| Hipoanabolism | 1. Congenital | — analbuminemie<br>— agamaglobulinemie |
| | 2. Dobîndit:<br>— primar | — agamaglobulinemie |
| | — secundar | — hipoalbuminemie în ciroză<br>— hipogamaglobulinemie în leucemia limfatică |
| Hipercatabolism | 1. Creșterea catabolismului endogen | — hipertiroidism<br>— boală Cushing |
| | 2. Pierderi | — piele — arsuri<br>— rinichi<br>— sindrom nefrotic<br>— tract gastrointestinal<br>— patologie limfatică<br>— boala Crohn<br>— colita ulceroasă |

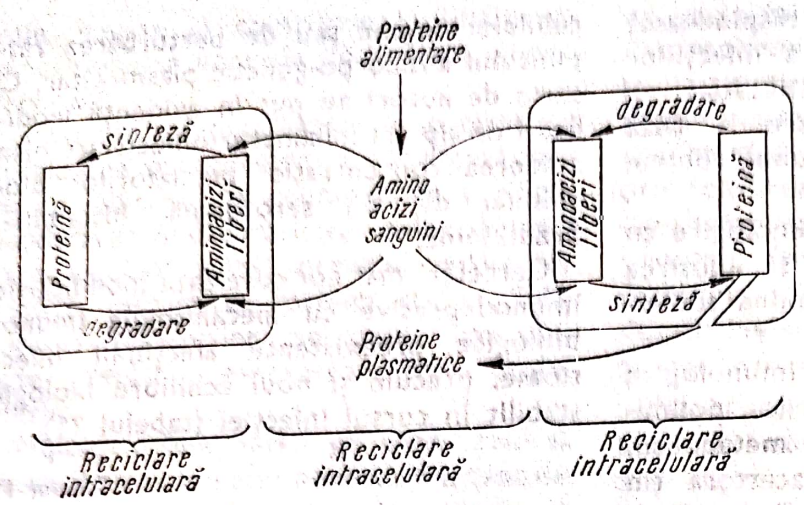



*Fig. 49,* — Intervenţia aminoacizilor în procesele de apărare antiinfecţioasă. Schimbul între diversele compartimente tisulare.

Consensul general al diferitelor cercetări folosind metoda dublu orb pare a înclina spre două elemente:

— existenţa unui ritm circadian imunobiologic pe care superpozarea corectă a tratamentului antibiotic diminuează efectele imunosupresoare;

— existenţa unor reglări complexe neuroendocrine umorale ale reacţiilor imune.

În ultimii doi ani s-a dovedit rolul imunostimulant al ampicilinei prin intermediul augmentării capacităţii mitotice limfocitare, ce pare a ţine de contaminarea macromoleculară (în momentul prelevării) cu acid 6-aminopenicilinic, care influenţează pozitiv activitatea mitogenă.

Suprainfecţia are la bază germenii selectaţi, în special din categoria gramnegativilor, stafilococului şi *Candida*. Totalitatea acestor germeni stă la baza infecţiilor nozocomiale ce reprezintă aproximativ 5—8% din complicaţiile infecţioase.

Cercetările de imunologie, efectuate în ultimii 5 ani, la bolnavii trataţi cu diferite antibiotice, au evidenţiat o serie de aspecte de imunosupresie ce ar explica infecţiile nozocomiale şi particularităţile evolutive ale diverşilor germeni microbieni.

Rezistenţa microbiană, cu componentele sale plasmidice şi cromozomiale, pare a ţine de fenomenele genetice şi evolutiv adaptative, precum şi de influenţa tratamentului antibiotic care acţionează atît asupra germenului, cît şi asupra structurilor celulare ale gazdei.

Sulfadiazina şi tetraciclinele diminuează activitatea chimiotactică a neutrofilelor. Gentamicina perturbează activarea şi conversiunea fracţiunii complementare ($C_3$). Cloramfenicolul şi Rifampicina inhibă activitatea bactericidă enzimatică a macrofagelor şi sinteza de anticorpi. Aceste două antibiotice şi probabil şi Tetraciclinele afectează comportamentul limfocitelor T, ceea ce determină perturbarea mecanismelor de apărare imună şi favorizează suprainfecţiile cu *Candida*.

Cercetările efectuate în domeniul macrolidelor par de asemenea a evidenţia intervenţia lor în procesele de apărare imună prin efect imunodepresor.

Aceste date generale privind interferenţa terapiei antibiotice cu mecanismele de apărare imună şi factorii reacţiei inflamatorii permit înţelegerea importanţei acordate în ultimii ani tratamentului de supleere şi stimulare imună.

Înlăturarea factorilor nutriţionali, psihotraumatici şi medicamentoşi ce diminuează reacţiile locale şi sistemice de apărare antiinfecţioasă joacă un rol important în formularea corectă a unui tratament antiinfecţios.

Complexul de măsuri antiinfecţioase medicale şi chirurgicale caută să înlăture totalitatea factorilor ce împiedică desfă-

Scanned with OKEN Scanner

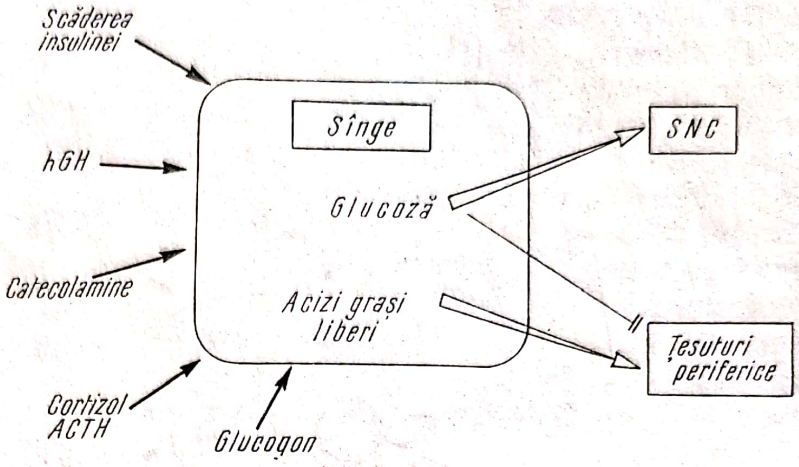



*Fig. 50.* — Implicațiile metabolice ale modificărilor neuroendocrine în stres (după Efendic S. Cerasie, Luft R.).

șurarea normală a reacțiilor de răspuns postagresiv. Aceste măsuri corectează viciile de apărare locală și sistemice, contribuind la restabilirea echilibrului perturbat dintre macroorganism și agresiunea microbiană. Individualizarea măsurilor terapeutice nespecifice, volemice, hematologice, proteice, lipidice, hidroelectrolitice, de echilibru acidobazic vor fi discutate amplu în cadrul terapiei șocului endotoxic.

În concluzie, măsurile terapeutice nespecifice, folosite judicios, joacă un rol important în cadrul terapiei antiinfecțioase, diminuînd apariția complicațiilor grave și indicele de eșecuri chimioterapice.

# 17. Nutriția parenterală în patologia septică obstetricală

**Definiție-delimitare.** Nutriția parenterală are ca scop înlocuirea și menținerea aportului nutritiv esențial pe cale endovenoasă ori de cîte ori calea digestivă este contraindicată sau inadecvată, însă nutriția parenterală nu este un substitut fiziologic adecvat al alimentației enterale; aceasta va fi reluată imediat ce condițiile care au impus schimbarea căii de aport au fost înlăturate (fig. 51).

**Indicații.** Alimentația parenterală este indicată în următoarele situații:

— cazurile în care nu se poate folosi alimentația enterală;

— cazurile în care aportul enteral nu asigură necesitățile calorice;

— situațiile în care reechilibrarea enterală nu se poate realiza corespunzător o perioadă de minimum două săptămîni.

**Principii terapeutice.** Alimentația parenterală va fi în concordanță cu următorii parametri metabolici și fiziologici:

— necesarul caloric/kilocorp/24 de ore, în concordanță cu vîrsta, sexul, starea de sănătate;

— creșterea aportului caloric cu 5—8% pentru fiecare grad peste temperatura de 37°C;

— creșterea aportului cu 20—45% în peritonitele generalizate;

— creșterea aportului cu 5—20% în pierderile digestive, în concordanță cu

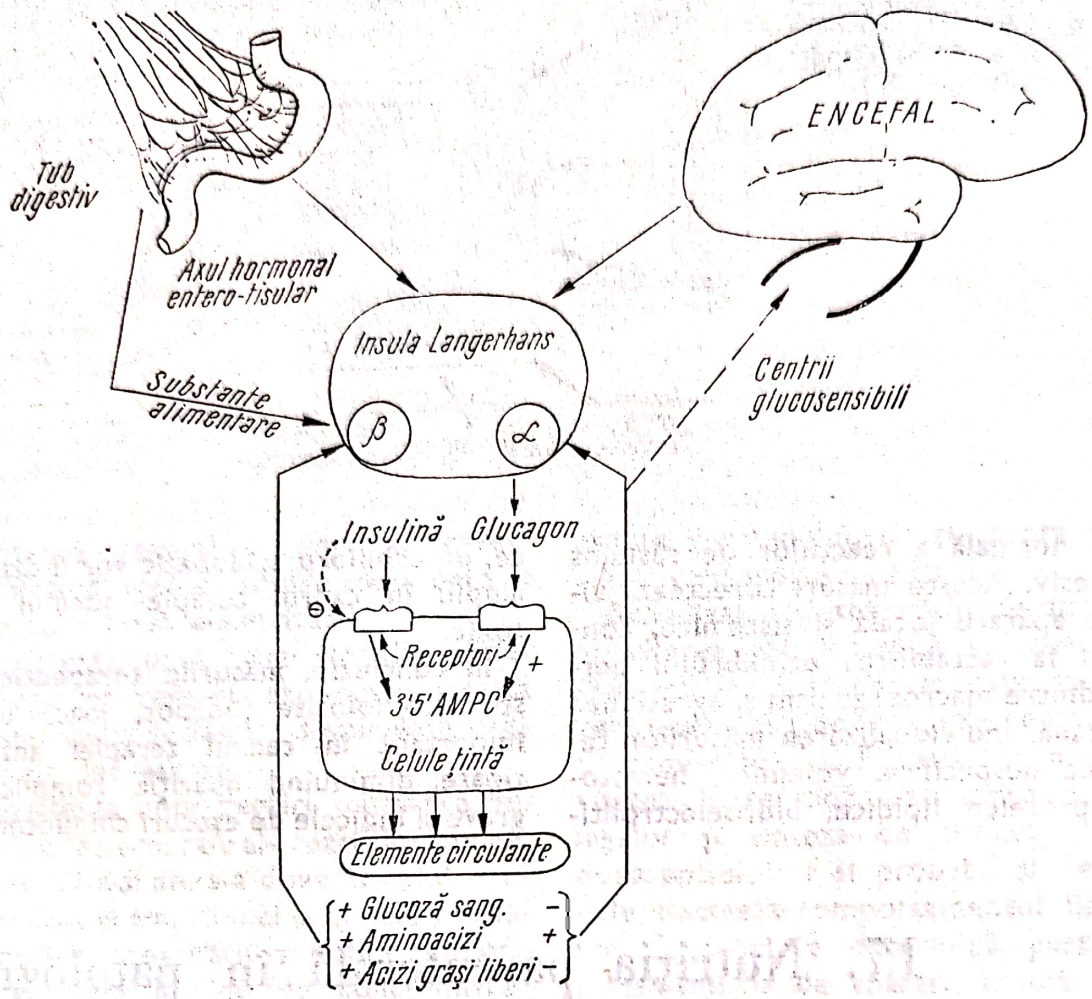



*Fig. 51.* — **Schema generală de reglare a metabolismului glucidic cu sublinierea importanței relațiilor entero-pancreatice și hemato-encefalice, pornind de la acțiunea moleculară a celor doi hormoni — insulina și glucagonul.**

gradul acestor pierderi și cu contextul clinic;

— adaptarea aportului la particularitățile funcționale, cardio-vasculare și renale, precum și la particularitățile metabolice necesare dezvoltării organismului (creștere);

— necesar proteic minim de 0,4—0,5 g/kilocorp/zi;

— aport de sodiu de 2,4 mEq și de potasiu de 2 mEq/100 calorii/zi, la adulții tineri;

— aport de calciu și fosfor de 200—400 mg calciu și 300—350 mg potasiu/2 500 calorii/zi. (Hidrolizatele de cazeină conțin cantități mari de calciu și de fosfor în timp ce hidrolizatele de fibrină conțin aceste elemente în cantitate mică);

— suplimentare ferică de 1 mg/zi pentru adult și în caz de pierderi mari pînă la 3 mg/zi;

— aport de magneziu de 4—25 mEq/2 500 calorii/zi;

— aport de oligoelemente prin administrare săptămînală de 300—500 ml plasmă;

— utilizarea glucozei, chiar în asociere cu insulina, nu va depăși cantitatea de 0,9 g/kilocorp/oră;

Scanned with OKEN Scanner

— necesarul de vitamine este prezentat în tabelul alăturat:

| Tipul de vitamine | Doza zilnică |
|---|---|
| Vitamina C | 60 mg |
| Vitamina $B_1$ | 1,5 mg |
| Riboflavină | 1,7 mg |
| Niacină | 17 mg |
| Vitamina $B_6$ | 2 mg |
| Acid pantotenic | 10 mg |
| Acid folic | 0,4 mg |
| Vitamina $B_{12}$ | 6 micrograme |
| Vitamina A | 5 000 U.I. |
| Vitamina D | 400 U.I. |
| Vitamina E | 30 U.I. |
| Vitamina $K_1$ | 5 mg |

Folosirea alimentației parenterale prezintă o serie de inconveniente ce țin de modul de prezentare a soluțiilor (concentrație, stabilitate, pH), toleranță, posibilitatea perturbărilor hidro-electrolitice și metabolice; de exemplu, pentru asigurarea unui necesar de 2 740 k.cal. sînt necesare 8 l de glucoză 10%, deoarece concentrațiile mai mari prezintă riscul complicațiilor tromboflebitice.

Alimentația parenterală corectă presupune un aport adecvat de glucide, proteine, lipide, apă și electroliți cu infuzarea lor în flux constant și cu păstrarea anumitor proporții între diversele principii. Pentru asigurarea unui echilibru azotat se impune administrarea de 150 calorii de natură neproteică pentru fiecare gram de azot, care să permită folosirea aminoacizilor din perfuzie pentru sinteza proteică (fig. 52).

Menținerea unui bilanț azotat echilibrat presupune administrarea, în primele 5 zile postoperator, a unei rații calorice de peste 1 800 kilocalorii/zi cu conținut azotat mai mare de 8 g (corespunzător la 50 g proteine) (fig. 53).

Administrarea a 2 500 kilocalorii/zi, cu un conținut de 12—13 g azot, facilitează foarte mult cicatrizarea și diminuează riscul complicațiilor infecțioase.

Cercetarea creșterilor ponderale în cadrul reechilibrării alimentare parenterale arată că 35—50% se realizează pe seama suportului protoplasmatic, 35—50% pe seama spațiului extracelular, iar 1% pe seama suportului osos (la copii).

*Soluțiile folosite în alimentația parenterală*

Acestea sînt soluții glucozate, soluții de proteine (aminoacizi sintetici sau hi-

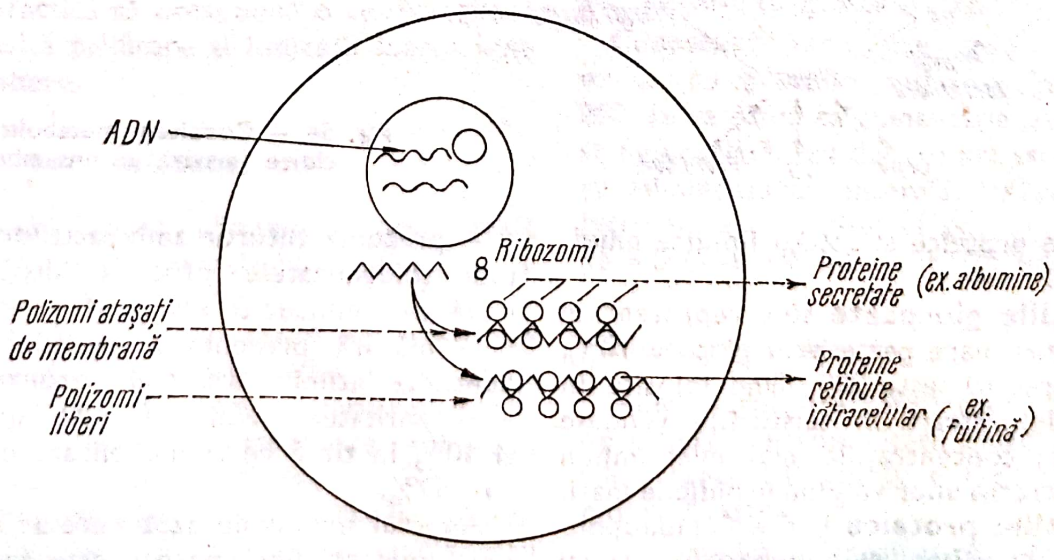



*Fig. 52.* — Biosinteza proteică celulară (privire de ansamblu).

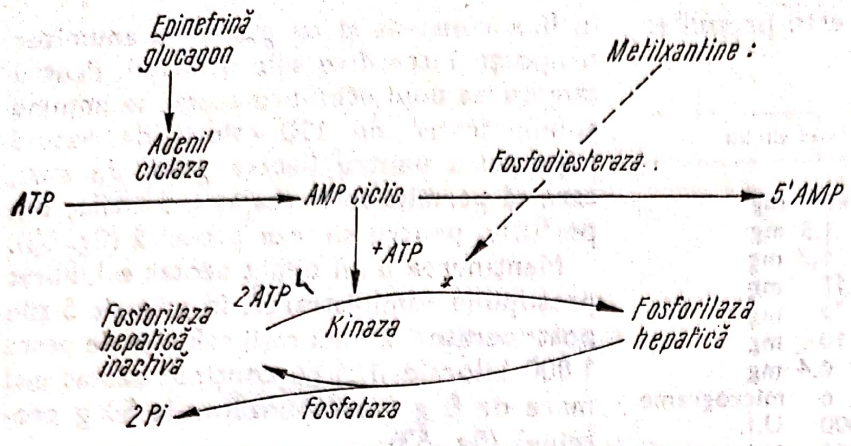



Fig. 53. — Aspecte energo-metabolice la nivel hepatic în agresiunea infecțioasă.

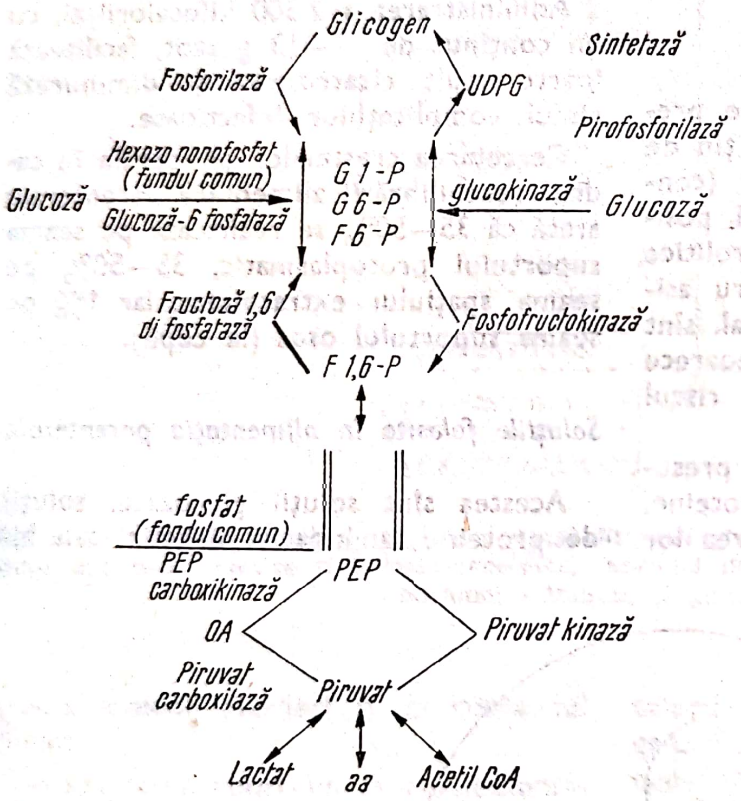



Fig. 54. — Circuitele metabolice glucidice (privire de ansamblu).

drolizate proteice și soluții lipidice emulsionate).

**Soluțiile glucozate** sînt reprezentate în cea mai mare parte prin glucoză 10%, concentrațiile peste 20% fiind folosite în cazul administrării în teritoriile venoase centrale; concentrațiile mai mici impun administrarea unor volume lichidiene mari.

**Soluțiile proteice** par a fi monopolizate în ultimii ani de aminoacizii sintetici care prezintă o serie de avantaje:

— prezența tuturor aminoacizilor esențiali (hidrolizatele proteice distrug o serie de aminoacizi esențiali);

— înlătură prezența fracțiunilor polipeptidice întîlnite în cadrul hidrolizatelor;

— cantitatea nefolosită este între 3 și 10% în timp ce la hidrolizate este de 35—50%.

Aportul minim de azot necesar menținerii unui echilibru proteic este de 0,4 g/kilocorp/zi, pentru ca într-o balanță

azotată pozitivă să ajungă la 0,8 g/kilocorp/zi.

Soluțiile folosite în alimentația parenterală pe bază de proteine sub formă de hidrolizate proteice conțin 37 g hidrolizat proteic, 200 g glucoză, 7 mEq sodiu, 13 mEq potasiu, 100 mEq calciu, 2,2 mEq magneziu, înglobați în 1 000 ml apă.

Soluțiile cristaline de aminoacizi au circa 1 200 cal. într-un volum lichidian de 1 000 ml cu 39 g echivalent proteic, 6,25 g echivalent azotat, 10 mEq sodiu, 45 mEq clor la un pH de 6,5.

Completarea aportului caloric se realizează prin folosirea soluțiilor glucozate și a emulsiilor lipidice în timp ce completarea pH-ului și a echilibrului electrolitic și vitaminic se realizează prin folosirea bicarbonatului de sodiu, a clorurei de potasiu, a sulfatului de magneziu și a vitaminelor (conform tabelului prezentat). Manipularea soluțiilor se va realiza în condiții de asepsie deplină cu schimbarea cel puțin o dată pe zi a truselor de perfuzie cu un ritm de infuzie de 75—100 ml/oră.

**Soluțiile lipidice,** cum ar fi intralipidul, au avantajul aportului de acizi grași esențiali și al unui stocaj mare caloric deși nu pot înlocui mai mult de 60% din necesarul caloric. Complicațiile multiple legate de administrarea lor fac ca utilizarea practică să presupună o supraveghere de înaltă calificare și indicații foarte bine delimitate.

*Explorarea biochimică*

Reechilibrarea alimentară parenterală presupune o investigare amănunțită a echilibrului metabolic la nivel seric și urinar. Investigația serică va cuprinde ionograma, investigația echilibrului acido-bazic, zilnic, cercetarea osmolarității, zilnic și determinarea amoniemiei, cel puțin de două ori pe săptămînă.

Explorarea urinară va consta în cercetarea glucozei și a acetonei, a osmolarității urinare și a sedimentului urinar. La aceste investigații se vor adăuga cercetările privind tabloul hematologic și proteic, efectuate de două ori pe săptămînă.

*Parametrii urmăriți în reechilibrarea parenterală*

Asigurarea unui aport caloric și hidroelectrolitic adecvat presupune coroborarea investigației biochimice și hematologice cu o serie de elemente clinice. De aceea, pe parcursul terapiei se urmăresc următorii indicatori:

— greutatea corporală, zilnic;
— intrările și ieșirile;
— starea tegumentelor și a mucoaselor;
— starea de imbibiție a țesutului subcutanat;
— funcționalitatea cardio-pulmonară;
— fenomenele psiho-motorii.

*Indicații în practica obstetricală*

Alimentația totală parenterală este indicată în următoarele entități patologice:

— stări septice grave cu hipercatabolism, cu intoleranță digestivă;
— fistule digestive postoperatorii;
— patologie peritoneo-digestivă (ocluzie, peritonită generalizată).

Cunoscută fiind creșterea catabolismului, cu procente cuprinse între 40—200, se va căuta ca alimentația parenterală să fie corelată, ori de cîte ori este posibil, cu administrarea enterală, iar dacă acest lucru nu este posibil să asigure un aport de 4 000—8 000 kilocalorii/24 ore.

*Complicații, accidente*

Alimentația parenterală poate fi însoțită de o serie de complicații chiar în condițiile respectării stricte a tuturor principiilor. Acestea sînt:

— complicații traumatice: tromboflebită, pneumotorax, hidrotorax, kilotorax,

Scanned with OKEN Scanner

puncționarea arterei subclavie. Topografia complicației depinde de vena folosită, tipul cateterului, durata menținerii și manipulările acestuia;

— complicații infecțioase locale sau sistemice, ce generează patologia cunoscută sub numele de infecție de cateter, exteriorizată clinic prin procese septice locale de tipul tromboflebitelor septice, abceselor septice sau diseminării septicemice, septicopiemice, culminînd cu șocul septic;

— complicații metabolice, ce țin de perturbările induse de substanțele folosite: coma noncetozică hiperosmolară, hipoglicemia, hiperamoniemia, azotemia, acidoza hipercloremică, hipercalcemia, hipofosforemia, carențele de aminoacizi esențiali, deficitele de oligoelemente.

# 18. Tratamentul antibiotic în infecțiile obstetricale

## Mecanismul de acțiune a antibioticelor. Generalități

Extinderea tratamentului antibiotic, impus de complicațiile infecțioase din cursul sarcinii și lăuziei, a evidențiat o serie de complicații embriofetale, medicamentoase. Prevenirea acestor complicații presupune cunoașterea mecanismului de acțiune a antibioticelor, comportamentul membranei placentare, comportamentul metabolic fetal, farmacocinetica intrauterină (tabelul 12).

După modul de acțiune asupra germenilor microbieni, antibioticele au fost clasificate în două mari categorii:

I. *Droguri ce acționează la nivelul învelișului celular:*

1) antibiotice ce alterează membrana citoplasmatică (amfotericina B și polimixina);

2) antibiotice ce inhibă sinteza peretelui celular (penicilinele, cefalosporinele, cicloserina, vancomicina).

II. *Droguri ce acționează la nivelul metabolismului celular:*

1) substanțe cu acțiune asupra sintezei acizilor nucleici (sulfamide, trimethoprim, PAS, HIN, ethambutol);

2) substanțe ce acționează asupra sintezei proteinelor deformînd sau împiedicînd transmisia informației genetice (ami-

*Tabelul 12*

**Farmacocinetica antibioticelor**

| Trecere în L.C.R. | Excreție urinară | Excreție biliară | Difuziune tisulară | Difuziune limfatică |
|---|---|---|---|---|
| Penicilină | Penicilină | Ampicilină | Clorocid | Clorocid |
| Ampicilină | Ampicilină | Tetraciclină | Tetracicline | Ampicilină |
| Cloramfenicol | Cefalosporine | Rifampicină | Macrolide | |
| Gentamicină | Aminozide | Tiofenicol | Polimixine | |
| | Tiofenicol | | | |

Scanned with OKEN Scanner

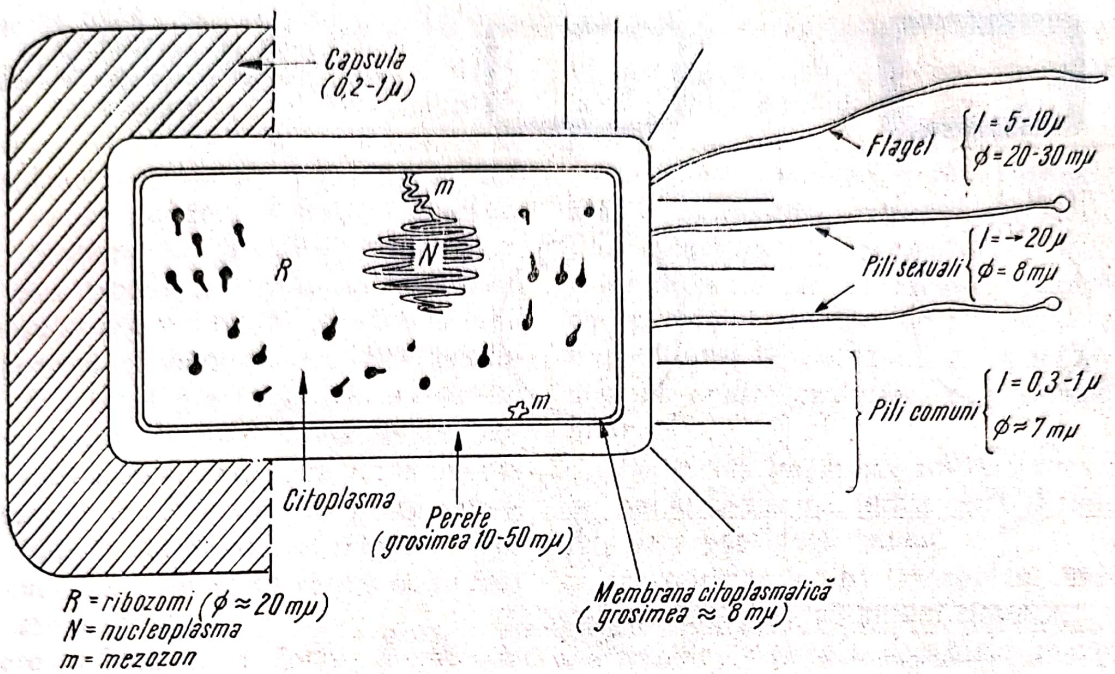



**Fig. 55 a. — Schema generală a structurii bacteriene.**

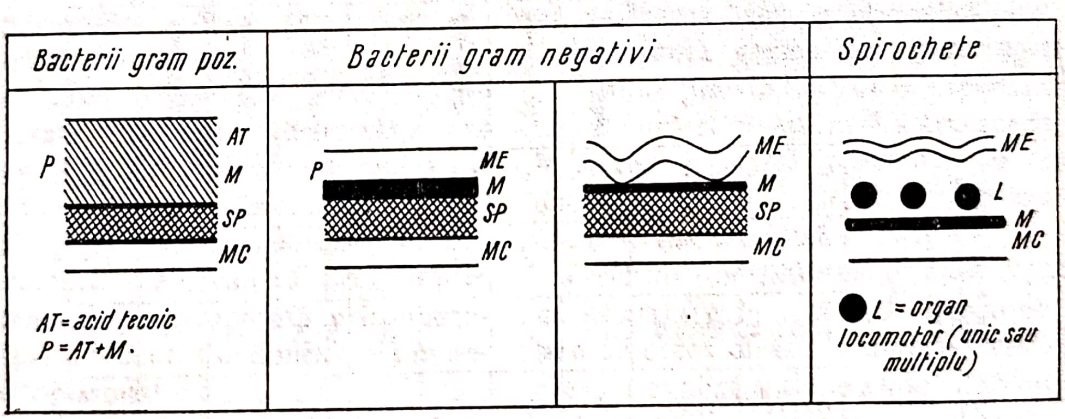



*Fig. 55 b. — Aspecte structurale ale peretelui bacterian la diverși germeni.*

*P-perete; AT-acid tecoic; M-mureină (glicopeptid); SP-spațiu periplasmatic; ME-membrană de înveliș extern; MC-membrană citoplasmatică.*

noglicozide, cloramfenicol, tetracicline, eritromicină, rifampicină, lincomicină, clindamicină) sau împiedicînd replicarea informației genetice (acidul nalidixic, griseofulvinele).

Structura bacteriană prezintă o serie de componente ce diferă de la un tip de bacterii la altul și pentru prezentarea generică se obișnuiește sistematizarea componentelor structurale după modelul celulei umane. În porțiunea cea mai externă a celulei bacteriene se află capsula prezentă la unele specii cu structură polizaharidică-polipeptidică. Sub această capsulă întîlnim peretele celular ce conține încărcătură antigenică proteo-lipido-polizaharidică, sub care se află structurile parietale mucopeptidice; urmează membrana citoplasmatică cu structuri oxizomice, sub care se situează citoplasma cu ribozomi, implante flagelare, mezozomi și nucleu. La speciile ciliate implantul ciliar se efectuează la nivelul structurilor mucopeptidice sau parietale antigenice. Dife-

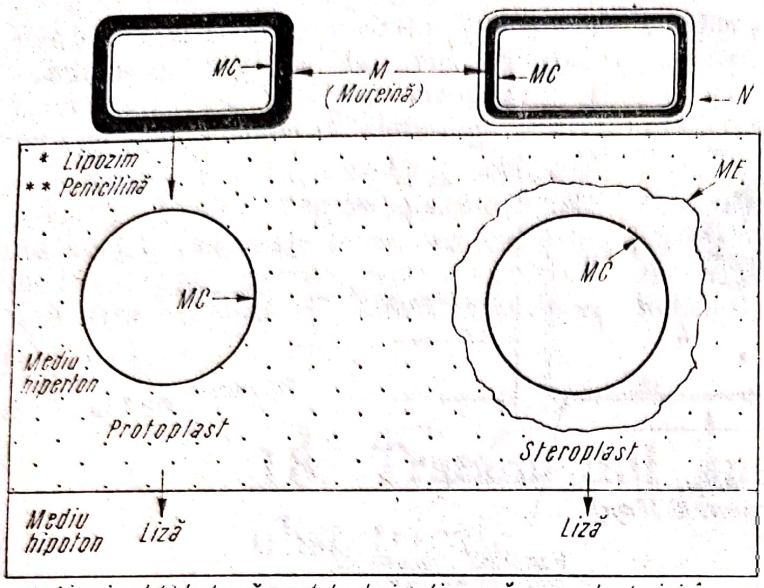



*Fig. 55. c.* — Rolul glicopeptidului în determinismul morfologiei şi rezistenţei osmotice bacteriene.

* Lipozimul hidratează peretele deci acţionează asupra bacteriei în repaus
** Penicilina - inhibă sinteza peretelui - acţionează numai în faza de multiplicare

| | | Penicilină G | Cloramfenicol | Clindamicină | Cefalotin | Tetraciclină | Eritromicină | Gentamicină | Metronidazol |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Izolate mai ales în infecţiile anaerobe supradiafragmatice | Fusobacteria | S | S | S | S-R | S | S | R | S |
| | Bacterioides melaninogenicus | S | S | S | S-R | S-R | S | R | S |
| | Peptostreptococcus | S | S | S | S | S-R | S-R | R | S-R |
| Izolate mai frecvent în infecţiile anaerobe subdiafragmatice | Peptococcus | S | S | S | S | S-R | S-R | R | S |
| | Bacterioides fragilis | R | S | S | R | S-R | S-R | R | S |
| | Clostridium perfringens | S | S | S | S | S-R | S-R | R | S |
| | Clostridium sp. (altele) | S | S | S-R | S | S | S | R | S |

S = > 80 % cazuri sensibile
S-R = 30-80 % cazuri sensibile
R = < 30 % cazuri sensibile

*Fig. 56.* — Tabel sinoptic de bacteriologie anaerobă în infecţiile abdomino-genitale cu sensibilitate la antibiotice.

renţa structurală biochimică şi funcţională între celula bacteriană şi cea umană constă în :

— prezenţa la bacterii a peretelui celular şi a capsulei, care permit adaptarea la variaţii mari ale mediului ;

— prezenţa structurii mucopeptidice la nivelul peretelui celular, ce constă din

lanțuri polizaharidice intercalate cu lanțuri polipeptidice, ce determină o structură moleculară foarte complexă. Lanțurile polizaharidice conțin unități alternative de N-acetilglucozamină și acid N-acetilmuramic. Acidul muramic reprezintă o structură biochimică specifică bacteriilor. Porțiunea externă a învelișului microbian subcapsular are structură proteică la cocii grampozitivi și lipopolizaharidică (endotoxinică) la bacilii gramnegativi. În anumite condiții, bacteriile pot îmbrăca forme biologice asemănătoare cu masa protoplasmatică, ceea ce le conferă o rezistență deosebită. Această formă de prezentare este cunoscută sub numele de formă L, protoplaști sau sferoplaști.

Diferența biochimică între membrana citoplasmatică bacteriană și cea umană constă în lipsa structurilor sterolice, prezența oxizomilor, lipsa proceselor de fagocitoză și pinocitoză;

— cercetarea organitelor intracitoplasmatice arată prezența ribozomilor, ce constituie 40% din greutatea uscată a lor și absența reticulului endoplasmatic, a aparatului Golgi și a membranei nucleare. Singura structură membranară prezentă în citoplasmă este reprezentată prin mezozomi ce par a fi cuduri endofitice ale membranei citoplasmatice;

— nucleolii lipsesc la nivelul bacteriilor; de asemenea bacteriile sînt lipsite de o structură nucleară în adevăratul înțeles al cuvîntului, aceasta fiind înlocuită prin agregări de DNA denumite nucleoide, regiuni nucleare, nuclei, cromozomi. Structura cromozomică este haploidă;

— la bacterii lipsesc din structură histonele.

Aceste diferențe structurale stau la baza terapiei antimicrobiene, precum și a particularităților comportamentale diferite (fig. 56).

Antibioticele ce alterează membrana, cum ar fi polimixinele, antifungicele polienice, amfotericina B posedă o hidrosolubilitate și liposolubilitate foarte mare, plasîndu-se între capsulă și membrana citoplasmatică, cu producerea clivajului între aceste două structuri și moartea germenului.

Germenii grampozitivi sînt rezistenți la aceste antibiotice datorită particularităților structurale ale peretelui.

Inhibiția sintezei proteinelor celulare și ale peretelui celular se realizează prin împiedicarea biosintezei și polimerizării în diferite stadii evolutive a peptidoglicanilor.

Cicloserina împiedică conversiunea L-alaninei în D-alanină, indispensabilă sintezei inițiale a peptidoglicanului.

Vancomicina inhibă transportul, în afara celulei, a peptidoglicanului sintetizat.

Penicilinele și cefalosporinele blochează ultimele faze ale construcției peretelui microbian prin inhibiția transpeptidazei, ce realizează lianța peptidoglicanilor.

Rezistența germenilor gramnegativi la peniciline ține de lipsa de indispensabilitate biochimică și funcțională a transpeptidazei în sinteza glicanică, precum și de retenția antibioticului de către stratul lipoproteic extern.

Produșii semisintetici ar avea capacitate de penetrare în straturile profunde celulare cu acces direct la suportul enzimatic, ceea ce explică acțiunea unor derivați cum ar fi ampicilina, carbenicilina și cefalosporinele asupra unor germeni gramnegativi.

Antibioticele din grupa derivaților cu acțiune asupra metabolismului celular intră în categoria analogilor metaboliților esențiali microbieni, comportîndu-se ca agenți bacteriostatici, cu excepția HIN.

Unul din metaboliții fundamentali blocați de aceste antibiotice este acidul folic, care este indispensabil pentru sinteza acizilor nucleici. Bacteriile nu pot utiliza folați preformați, ci numai sintetizați în cadrul ciclului paraaminobenzoic (PABA).

Sulfamidele și sulfonele sînt analogi ai PABA și acționează prin inhibiția dihidrofolatsintetazei, inhibînd formarea acidului dihidrofolic, care după transformare în

Scanned with OKEN Scanner

*Tabelul 13*

**Germeni cu sensibilitate variabilă la antibiotice ce impun obligatoriu antibiograma**

| Germeni | Antibiotice |
|---|---|
| Stafilococ | Meticilină, Cefalosporină, Rifampicină + Gentamicină sau Kanamicină |
| Colibacil | Ampicilin, Colimicin, Cefalosporină + Gentamicină sau Tobramicin |
| Klebsiella | Acid nalidixic + Gentamicină, Tobramicin |
| Proteus | Carbenicilin, Ampicilin + Gentamicină, Tobramicin |
| Pseudomonas | Colimicin, Carbenicilin + Gentamicină, Tobramicin |

**Germeni cu sensibilitate constantă la antibiotice care nu necesită antibiogramă**

| | |
|---|---|
| Streptococ | Penicilina G |
| Enterococ | Penicilina G + Streptomicină |
| Pneumococ | Penicilina G |
| Meningococ | Penicilina G, Ampicilină, Cloramfenicol |
| *Haemophilus influenzae* | Penicilină, Ampicilină, Cloramfenicol |
| *Listeria monocitogenes* | Penicilină G sau Ampicilină + Streptomicină sau Gentamicină |
| *Salmonella tiphy* | Cloramfenicol, Ampicilină |
| *Brucella* | Tetraciclină |

acid tetrahidrofolic, sub acţiunea unei reductaze, participă în calitate de cofactor la sinteza acizilor nucleici.

Ultima etapă reductoare este blocată de trimetoprim, care administrat concomitent cu alte sulfamide duce la creşterea acţiunii acestora de 10 ori.

HIN se transformă, în celulă, în acid izonicotinic care, încorporat în nicotinadenin-dinucleotid, inactivează sistemul natural de transport al oxigenului.

Ethambutolul inhibă sinteza nucleotidică proteică şi lipidică bacteriană.

Substanţele antibiotice care perturbează sinteza ADN sînt griseofulvina şi acidul nalidixic.

Rifampicinele inhibă formarea ARN mesager.

Aminoglicozidele perturbează legarea de ribozomi a ARN mesager, indicînd lectura eronată a codonului din ARN cu sinteza unor proteine inactive sau letale (efect bactericid).

Tetraciclinele împiedică fixarea aminoacizilor pe ARN de transfer, avînd efect bacteriostatic.

Eritromicina, lincomicina, clindamicina inhibă mobilitatea ribozomilor pe ARN mesager avînd efect bacteriostatic (tabel 14).

Această prezentare succintă a mecanismelor de acţiune a principalelor grupe de antibiotice, corelată cu structura şi biochimia celulei microbiene, permite fundamentarea ştiinţifică a terapiei şi înţelegerea efectelor nocive embrio-fetale a unor

*Tabelul 14*

**Antibiotice bactericide şi bacteriostatice**

| I. Bactericide | II. Bacteriostatice |
|---|---|
| Betalactamine<br>Pénicilline<br>Ampicilline<br>Céphalosporine | Tetracycline |
| Aminoside | Phenicoli |
| Polypeptide | Macrolide şi derivate asemănătoare |

Indiferenţă II + II

Sinergism — I + I Antagonism I + II

Scanned with OKEN Scanner

*Tabelul 15*

## Clasificarea antibioticelor

| | |
|---|---|
| ***Betalactamine*** | |
| Pénicilline G | Pénicilline, Spécilline |
| Pénicilline Retard | |
| Pénicilline-proicaine | Flocilline |
| Pénicilline-procaine + G | Bipénicilline |
| Benzathine-pénicilline | Extencilline |
| Benzathine-pénicilline + G | Pénextilline |
| **Pénicilline active *per os*** | |
| Pénicilline V | Oracilline |
| Săruri de K Pénicilline V | Ospen |
| Phénéticilline | Synthécilline, Péniplus |
| Clométocilline | Rixapen |
| Propicilline | Brocilline |
| **Pénicilline résistante M** | |
| Méthicilline | Flabelline, Pénistaph |
| Oxacilline | Bristopen |
| Cloxacilline | Staphybiotic, Cloxacilline |
| Dicloxacilline | Diclocil |
| **Pénicilline élargie A** | |
| Ampicilline | Penbritine, Pénicline, Totapen |
| Métampicilline | Suvipen |
| Hétacilline | Versapen |
| Carbéncilline | Pyopen |
| Pivampicilline | Pivatil, Pondocilline |
| Amoxycilline | Clamoxyl |
| Epicilline | Dexacilline |
| **Céphalosporine** | |
| Céphalotine | Keflin |
| Céphaloridine | Céporine, Keflodin |
| Céphalexine | Keforal, Ceporexine |
| Céphapirine | Céfaloject |
| Céphazoline | Kefzol |
| Céphacétrile | Célospor |
| Céphradine | Eskacef, Velocef |
| ***Aminoside*** | |
| Streptomycine | Streptomycine, Didromycine |
| Kanamycine | Kamycine |
| Gentamicine | Gentalline |
| Tobramycine | Nebcine |
| Lividomycine | Livaline |
| Néomycine | Némycine |
| Framycétine | Soframycine |
| Paromomycine | Humatin |
| Spectinomycine | Trobicine |
| ***Phenicoli*** | |
| Chloramphénicol | Tifomycine |
| Hémisuccinate de Chloramphénicol | Solnicol |
| Thiamphénicol | Thiophénicol |
| ***Tetracycline*** | |
| Chlortétracycline | Auréomycine |
| Oxytétracycline | Terramycine |
| Tétracycline-base | Tétracyne, Sanclomycine |
| Hexamétaphosphate-tétracycline | Hexacycline |
| Rolitétracycline | Transcycline |
| Pébimépicycline | Pénétracine |
| Déméthylchlortétra-cycline | Mexocine, Lédermycine |
| Méthylénécycline | Rondomycine, Mégamycine |
| Doxycycline | Mimocine |
| ***Polypeptide*** | |
| Bacitracine | Bacitracine |
| Thyrotricine | Thyrotricine |
| Méthylsulfate de colistine (polymyxine E) | Colimycine |
| Polymyxin-méthylène-sulfonique (acide) | Arémyxine |
| Polymyxine B | Polymyxine |
| ***Macrolide*** | |
| Macrolide vrais Erythromycine | Erythrocine, Propiocine, Abboticine |
| Spiramycine | Rovamycine |
| Oléandomycine | T.A.O. |
| Kitasamycine | Syneptine |
| Macrolides apparentes Novobicine | Cathamycine |
| Dihydronovobiocine | Vulcacycline (+ Tétracycline) |
| Synergistines Pristinamycine | Pyostacine |
| Virginiamycine | Staphylomycine |

Scanned with OKEN Scanner

| | |
|---|---|
| A Part | |
| Vancomycine | Vancocine |
| Ristocétine | Spontin |
| Acide Fusidique | Fucidine |
| Lincomycine | Lincocine |
| Clindamycine | Dalacine |
| *Rifampicine* | |
| Rifamycine S.V. | Rifocine |
| Rifampicine | Rifadine, Rimactan |
| *Antifungice* | |
| Nystatine | Mycostatine |
| Griséofulvine | Grisefuline |
| Amphotéricine B | Fungizone |
| *Antibiomimetice* | |
| Nitrofuranes | Furadoine, Furoxane |
| Quinoléiques | Nibiol |
| Sulfamides | |
| Triméthoprime-Sulfaméthoxazole | Bactrim, Eusaprim |
| Acide nalidixique | Négram |
| Quinalones | Urotrate Pipram |

droguri, mai ales a celor ce intervin în biosinteza proteică. Evitarea acestor droguri şi mînuirea corespunzătoare, în concordanţă cu spectrul bacteriologic şi tabloul clinic al tuturor celorlalte antibiotice disponibile înlătură o serie de consecinţe morfogenetice, biochimice, embriofetale, asigurîndu-se, în acelaşi timp o conducere ştiinţifică a tratamentului antiinfecţios (tabelul 14).

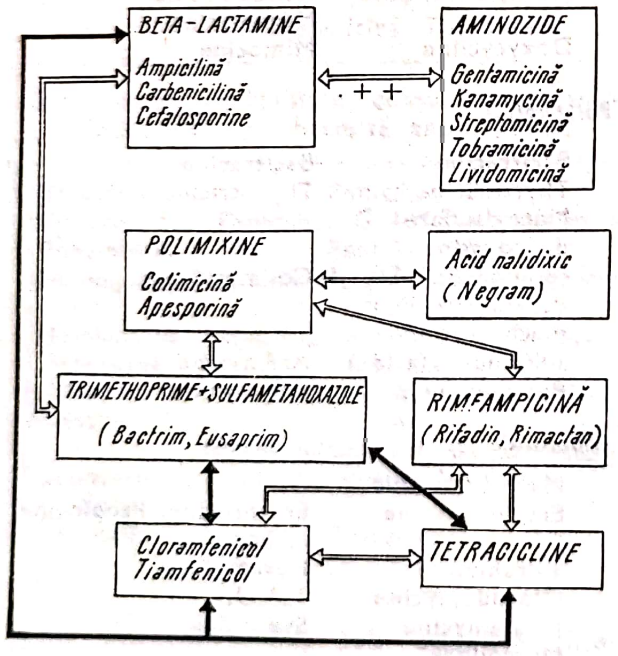



*Fig. 57.* — Sinergisme şi antagonisme antibiotice curente.
⇒ sinergisme
→ antagonisme

## Indicaţiile şi limitele asociaţiilor de antibiotice, în tratamentul antiinfecţios

Asocierea antibioticelor în terapia antiinfecţioasă caută să realizeze următoarele deziderate:

— diminuarea toxicităţii potenţiale;
— creşterea spectrului de acţiune;
— sinergism de acţiune;
— tratament de atac în infecţiile severe, cu stoparea rapidă a evoluţiei;
— împiedicarea sau, în cel mai rău caz, întîrzierea apariţiei rezistenţei microbiene.

Realizarea în practică a acestor principii este puţin probabilă, lucru de altfel demonstrat de experienţa acumulată în decursul celor 30 de ani de terapie antibiotică.

*Asocierea diferitelor antibiotice în scopul diminuării toxicităţii* este imposibil de realizat, deoarece eficacitatea tratamentului este legată de menţinerea dozei terapeutice specifice fiecărui antibiotic. Asocierea aminoglicozidelor duce la creşterea toxicităţii lor renale, acustico-vestibulare şi sistemice. Asocierea cefaloridină + gentamicină determină, de asemenea, o creştere a toxicităţii renale.

*Creşterea spectrului de acţiune* este valabilă mai ales pentru infecţiile cu germeni polirezistenţi, în care asocierea antibioticelor va ţine seama de necesitatea folosirii drogurilor de rezervă. În cazurile în care nu avem de-a face cu germeni polirezistenţi este preferabil ca tratamentul de

Scanned with OKEN Scanner

*Tabelul 16*

**Sensibilitatea principalilor germeni microbieni la diferite antibiotice**

| | Enterococ | Stafilococ | E. coli | Proteus | Providentia | Klebsiella | Enterobacter | Serratia | Pseudomonas | Moraxella | Ristella | Clostridium |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Beta lactamine | Ampiciline Cephalotine | Methiciline Cephalotine | Cephalotine | Cephalotine Carbeniciline | | | | | Carbeniciline | | | Peniciline Ampiciline |
| Aminosid | Gentamicine Tobramycine | Gentamicine Tobramycine | Gentamicine Tobramycine | Gentamicine Tobramycine | Gentamicine Tobramycine | Gentamicine Tobramycine | | | Gentamicine Tobramicine | | | |
| Phenicoli | | | | | | | | | | | Phenicoli | |
| Tetracycline | | | | | | | | | | | Tetracicline | |
| Macrolide | Lincocine Clindamycine | Lincocine Clindamycine Synergistines | | | | | | | | | Lincocine** Clindamycine** | |
| Rifamycin | Rifampicine | | | | | Rifampicine | Rifampicine | Rifampicine | | | | |
| Polypeptide | | | | | | Colistine | Colistine | Coli stine | Colistine | Colistine | | |
| A. Nalidixic | | | | | | A. Nalidixic | A. Nalidixic | A. Nalidixic | | A. Nalidixic | | |
| T.P.M. Sulfamide | T.P.M. Sulfamide | | T.P.M. Sulfamide | T.P.M. Sulfamide | | | | | | | | |

** Asocierii de rezervă datorită toxicității semitardiae mari.

Scanned with OKEN Scanner

atac să se facă cu droguri cu spectru larg de acţiune (tabelul 16).

Schemele terapeutice folosite în formele rezistente sînt: meticilină + gentamicină sau carbenicilină + gentamicină pentru septicemiile cu germeni gramnegativi, colibacili, proteus, piocianic sau cefalosporină + carbenicilină sau cefalosporină + gentamicină pentru septicemiile cu stafilococ rezistent şi proteus.

Asocierea cefalosporinelor cu carbenicilina şi gentamicina este indicată în tratamentul infecţiilor cu Klebsiella, la persoane debilitate, deşi superioritatea tratamentului faţă de asocierea carbenicilin +cefalosporin nu a fost demonstrată. Experienţa arată că tripla asociere antibiotică de tipul celei menţionate duce, mai mult, la creşterea incidenţei efectelor toxice şi secundare, decît la îmbunătăţirea eficienţei terapeutice.

Sinergismul de acţiune este foarte controversat, considerîndu-se ca element definitoriu capacitatea terapeutică cel puţin dublă a asociaţiei antibiotice, luată în comparaţie cu fiecare antibiotic în parte. Regulile de sinergie stabilite de Javetz în 1952 îşi păstrează valabilitatea, dar aplicarea lor presupune investigaţii bacteriologice ample şi costisitoare.

Un alt element care a stat la baza asocierii antibioticelor a fost reprezentat de datele obţinute prin studiul proceselor metabolice microbiene şi interferenţa acestora de către diverse antibiotice sau chimioterapice cum ar fi: asociaţia trimetoprim + sulfamidă sau asociaţia betalactam (ce alterează peretele microbian) + aminoglicozide (ce alterează metabolismul proteic microbian). Asociaţia betalactam + aminoglicozide ar duce la o creştere a eficacităţii terapeutice prin alterarea peretelui celular determinată de nucleul lactamic, ce facilitează pătrunderea în interiorul celulei a aminoglicozidului.

Împiedicarea sau întîrzierea apariţiei rezistenţei secundare este valabilă mai ales pentru bacilul Koch, în care caz asociaţiile duble şi triple şi-au dovedit eficacitatea. Eficacitatea în cadrul infecţiei tuberculoase ţine de particularităţile germenului patogen, cu rezistenţă selectivă genetic refractară, ce apare spontan cu o incidenţă de $1/10^8$ cazuri care în cazul triplei asociaţii ajunge la $1/10^{24}$. În cazul infecţiilor cu germeni banali, rezistenţa apare mult mai frecvent, existînd şi posibilitatea apariţiei de la început a unei rezistenţe simultane pentru mai multe antibiotice. Cercetările experimentale şi clinice au demonstrat însă că, chiar şi în cadrul infecţiilor banale, asocierea corectă a antibioticelor întîrzie apariţia rezistenţei, îmbunătăţind efectele terapeutice.

Efectele secundare ale terapiei antibiotice sînt reprezentate de:

— toxicitate renală, optică, hematologică, hepatică etc.;

— risc crescut de sensibilizare;

— modificări ecologice de floră prin mutaţii extracromozomiale cu polirezistenţă ce compromit toate posibilităţile terapeutice (tabelul 17).

## Profilaxia infecţiilor obstetricale prin folosirea antibioticelor

Valoarea terapeutică profilactică a antibioticelor este foarte controversată.

Cole şi colab., Feltis şi colab., Polk şi colab. sînt partizanii utilizării antibioticelor în profilaxia infecţiilor. Mc Kittrych şi colab., Kol şi colab. contestă orice eficienţă terapeutică a antibioticelor folosite profilactic.

Burcke şi colab., în 1961, arată că timpul optim de eficienţă terapeutică a profilaxiei antibiotice corespunde primelor 3 ore, începînd din momentul realizării soluţiei de continuitate la nivelul structurii anatomice cercetate. Studiind contaminarea stafilococică a plăgilor dermice, acest autor arată că, odată cu soluţia de continuitate, are loc accesul germenilor la plagă, atingîndu-se o concentraţie maximă după 3—6 ore.

Scanned with OKEN Scanner

*Tabelul 17*

## Toxicitatea antibioticelor

| Antibiotic | Eliminare | Timp de înjumătățire în h | | Hemo-dializa | Posologia la un adult de 70 kg | | | Alte efecte toxice |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Subiect normal | Insuficiență renală majoră | | Normal | Insuficiență renală cu 30 ml/min. | Insuficiență renală cu 5 ml/min. | |
| Penicilina | Renală | 0,5 | 2 | Nu | | | | Neurologic în doze mari |
| Ampicilină | Renală + hepatică | 1,5 | 4 | Da | | | 1/2 | Neurologic în doze foarte mari |
| Carbenicilina | Renală | 1,95 | 6 | Da | 145 mg/kilocorp 8 h. | | 75 mg/kilocorp 8 h | |
| Cephaloridina | Renală | 1,5 | 20—23 | Da | IM/6 h 12,5 mg/kilocorp | /12 h. | /12 h | |
| Cephalotina | Renală + hepatică | 0,5 | 3—18 | Da | IV/4 h 20 mg/kilocorp | /6 h. | /12 h. | |
| Cephradina | Renală | 0,6—0,7 | | Da | 40—95 mg/ kilocorp/zi | 40—60 mg/kilo-corp/zi | 30 mg/kilocorp/ zi | |
| Gentamicina | Renală | 3 | 67 | Da | IM/8 h 1 mg/kilocorp | /12—24 h. | /48 h. | |
| Tobramycina | Renală | 2—3 | | Da | 1 mg/kilocorp/ 8 h. | 0,7 mg/kilocorp/ zi | 0,3 mg/kilocorp/ zi | |
| Colistine | Renală | 4,5 | 10—13 | Nu | IM/6—12 h 1—2 mg/kilocorp | /24—36 h. | /48—96 h. | |
| Polimixina B | Renală | ? | ? | | IM/8 h 0,65 mg/kilocorp | | | |
| Acid Nalidixique | Renală | 2,10 | 15 | Da | 60—100 mg/ kilocorp/zi | 60—80 mg/kilo-corp/zi | 30 mg/kilocorp/ zi | |
| Tpm-Sulfam | Renală | 10 | 20 | Da | 1/2 | C.I. | | |
| Amphotericine | Extrarenală | 24 | 36 | Nu | IV—1 mg/kilo-corp/zi | 0,5 mg/kilocorp 2—3 zile | 0,5 mg/kilocorp 3—7 zile | |

Scanned with OKEN Scanner

Cercetările efectuate de Hunt, Fullen şi Altemeier asupra evoluţiei plăgilor abdominale, după folosirea de antibiotice profilactic prin 3 metode (pre-, intra- şi postoperator) arată că procentul minim de complicaţii infecţioase se constată în cazul administrării pre- sau intraoperatorii. Studii experimentale efectuate pe cobai au arătat că eficacitatea antibioticelor administrate parenteral în prevenirea contaminării plăgilor este maximă în prima oră, apoi scade progresiv în următoarele 2 ore, pentru ca după 3 ore complicaţiile infecţioase să intereseze 25—50% din plăgile contaminate, suturate *per primam*. Eficacitatea antibioterapiei profilactice parenterale scade foarte mult după 24 de ore de la producerea soluţiei de continuitate. Închiderea imediată a soluţiei de continuitate determină deci scăderea incidenţei infecţiilor, în timp ce întîrzierea duce la creşterea considerabilă a colonizării bacteriene. Cercetări bacteriologice cantitative efectuate la intervale de 3—6—24—48 de ore arată o scădere marcată a procentului de infecţie atunci cînd plaga este suturată cît mai repede *per primam*, cu o creştere progresivă a infecţiei în cazul plăgilor suturate *per secundam*, această creştere fiind proporţională cu timpul scurs pînă la efectuarea suturii.

Investigaţiile histologice, biochimice şi bacteriologice au arătat că în plaga suturată *per primam*, după 24 de ore apar prelungiri epidermice neregulate sub care se organizează un exsudat inflamator fibrino-celular, care începînd din ziua a 3-a—a 4-a este colonizat fibroblastic. Epidermizarea cicatricei se completează către ziua a 12-a, cînd concentraţia de hexozamină şi glucozamino-glicani creşte foarte mult la nivelul zonei de incizie.

Mecanismele de apărare antiinfecţioasă ale organismului reprezentate prin mecanismele homeostatice antiinfecţioase ajung adesea să reprezinte adevărate piedici în terapia antibiotică. Modificările vasculo-hemodinamice, fluidocoagulante, de metabolism şi biochimice de la nivelul zonei lezionale, în special de la nivelul mucoaselor cu capacitate mare de transfer vasculo-tisular determină, adesea, scăparea de sub barajul protector, cu diseminarea loco-regională şi la distanţă, a germenilor microbieni, precum şi perturbarea pătrunderii şi difuziunii în focarul septic a mijloacelor de apărare naturală şi a antibioticelor administrate. Obstrucţia vasculo-limfatică, modificările biochimice, crearea unor zone cu aport vascular deficitar permit proliferarea abundentă a germenilor microbieni care dispun de condiţii optime de colonizare şi înmulţire. În acelaşi timp, activitatea enzimelor proteolitice tisulare şi microbiene prin procesele de dezintegrare a exsudatelor fibrinoase şi a trombilor vasculari colonizaţi determină difuziunea locală şi la distanţă a procesului microbian.

Dificultăţile în realizarea unei profilaxii eficiente prin folosirea antibioticelor rezidă din :

— depistarea tardivă a complicaţiilor infecţioase ;

— lipsa unor criterii precise de anticipare evolutivă ;

— lipsa unor eşantionări corecte, precise, cu folosirea unor parametri similari a rezultatelor clinice statistice ;

— multiplele lacune privind comportamentul structurilor genitale, în general, şi în sarcină, în mod special, faţă de diferitele procese pe care le provoacă agresiunea infecţioasă.

În prezent se impun două aspecte, rezultate din observaţia clinică corelată cu cunoştinţele de fiziopatologie :

*a)* rolul jucat de modificările inflamatorii exsudative de la nivelul mucoasei endometriale, transformate decidual, în momentul producerii unei soluţii de continuitate fie la nivelul său, fie la nivelul sacului ovular. Colonizarea infecţioasă produsă prin soluţii de continuitate mucoase sau ovulare determină intrarea în funcţie a mecanismelor de apărare, inflamatorii şi

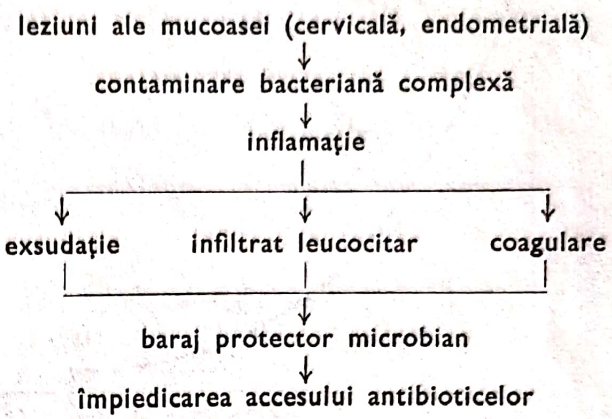
Scanned with OKEN Scanner

imunobiologice, de la nivelul porții de intrare, a căror extensie și ierarhizare îmbracă aspecte diferite. Procesele exsudative și de organizare fibrino-celulară de la nivelul zonei deciduale reprezintă adevărate medii de cultură microbiană împiedicînd în același timp o difuziune corespunzătoare a antibioticului în focarul lezional ;

*b)* rolul intervenției operatorii în exacerbarea difuziunii microbiene și în facilitarea pătrunderii antibioticelor în focar impune o privire diferențiată. Dacă o intervenție precoce, înainte de colonizarea masivă microbiană a structurilor vasculare endomiometriale și pelvice este salutară, în schimb, o intervenție tardivă presupune multă experiență și abilitate în stabilirea momentului optim și a măsurilor corectoare terapeutice care să ducă la diminuarea cît mai mult posibil a riscului de diseminare.

Asemenea date experimentale și clinice arată că succesul administrării profilactice a antibioticelor este dependent de momentul instituirii, tipul antibioticului folosit, precum și de conduita față de plaga infectată (procesul septic).

Dinamica leziunilor apărute la nivelul aparatului genital odată cu afectarea continuității pungii ovulare sau a mucoasei cervico-uterine îmbracă următoarea configurație :




Cercetările lui Gibbs și Weinstein prin administrarea profilactică a 600 mg clindamicină intravenos și 800 mg gentamicină i.m., în perioada preoperatorie imediată și la 8 ore postoperator, profilactic, la un lot de bolnave supuse unei operații cezariene, cu cercetarea florei endometriale a lotului studiat și a unui lot martor, au dus la constatarea unui viraj al florei, caracterizat prin înlocuirea cocilor grampozitivi aerobi și anaerobi cu enterococ și germeni gramnegativi, rezistenți la majoritatea antibioticelor (fig. 58 a, b, fig. 59 a, b).

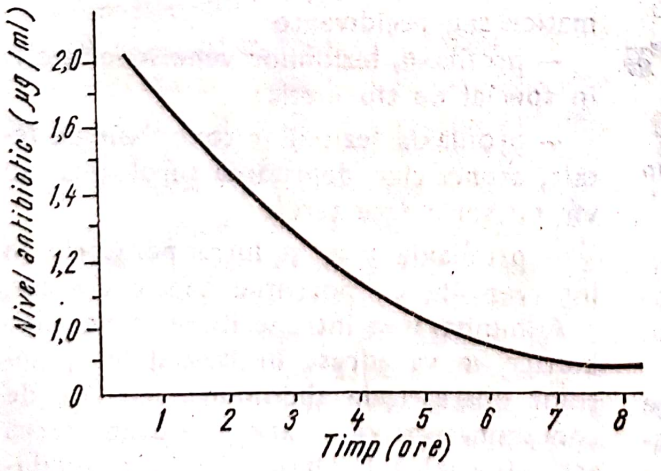



*Fig. 58 a.* — Nivelul clindamicinei în serul matern după administrarea i.v. a 600 g.

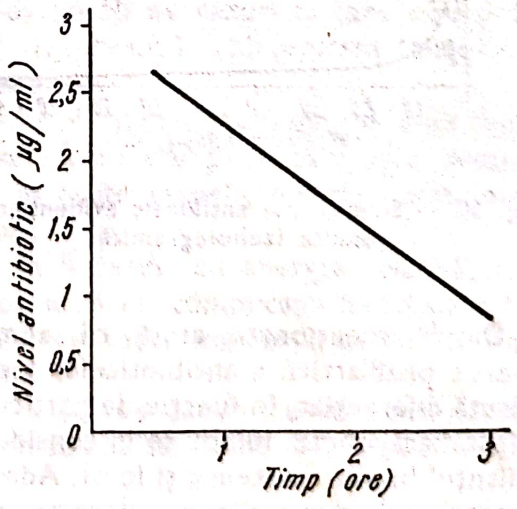



*Fig. 58 b.* — Nivelul clindamicinei în cordonul ombilical după administrarea aceleiași doze la mamă.

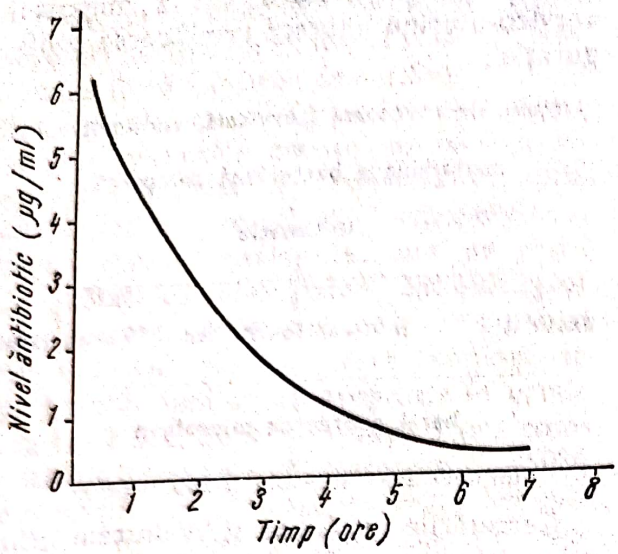



Fig. 59 a. — Nivelul gentamicinei în sîngele matern după administrarea i.v. a 80 mg.

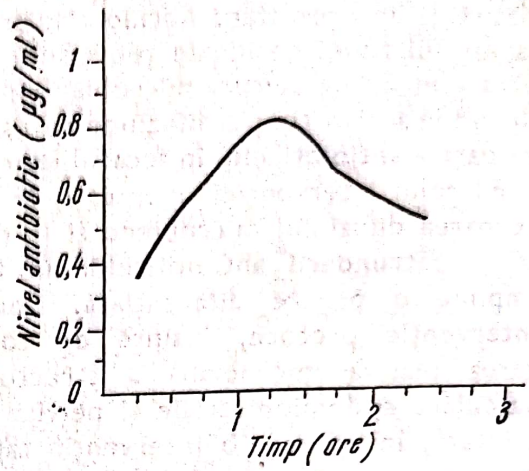



Fig. 59 b. — Nivelul gentamicinei în cordonul ombilical după administrarea la mamă a unei doze de 80 mg.

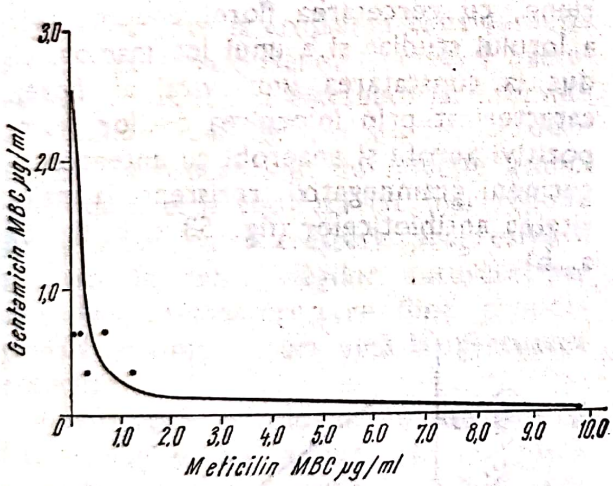



Fig. 60. — Sinergismul antibiotic evidenţiat prin tehnica izohologramică.

Datele menţionate arată că administrarea profilactică a antibioticelor trebuie făcută diferenţiat, în funcţie de particularităţile fiecărui caz, luîndu-se în considerare bilanţul biologic sistemic şi local. Administrarea fără discernămînt, departe de a realiza o profilaxie, determină perturbarea ecologiei microbiene a gazdei şi a staţionarului cu apariţia unor aspecte de patologie septică de o gravitate deosebită. În practica obstetricală, profilaxia antibiotică prin administrarea parenterală este admisă actualmente în următoarele entităţi:

— profilaxia puseelor de reactivare reumatică, precum şi a contaminării endocardice în cazul leziunilor cardiace de tip reumatic sau congenital;

— profilaxia infecţiilor urinare asimptomatice sau recidivante;

— profilaxia leziunilor veneriene fetale, în special de tip luetic;

— profilaxia leziunilor toxoplasmice fetale, atunci cînd depistarea serologică sau virajul seric este tardiv;

— profilaxia pre- şi intraoperatorie în intervenţiile cu potenţial septic crescut.

Administrarea intraperitoneală de antibiotice se va adresa în special intervenţiilor obstetricale abdominale cu risc de contaminare şi va fi bazată pe cunoaşterea acţiunii toxice tisulare şi a incompatibilităţii cu drogurile anestezice. Folosirea de antibiotice intraperitoneal nu exclude asocierea parenterală şi bineînţeles alegerea

unei tehnici și tactici care să reducă la minimum contaminarea seroasei.

În avortul infectat, cu modificări la poarta de intrare, profilaxia parenterală pre-, intra- și postoperatorie reprezintă o metodă foarte eficientă.

# 19. Criterii prognostico-evolutive în cadrul complicațiilor infecțioase

Mc Lean și colab., în 1975, au întreprins un studiu complex menit să precizeze factorii prognostici din cadrul complicațiilor septice întîlnite în practica medicală, chirurgicală și obstetricală. Autorii au căutat să găsească o serie de indicatori meniți să reflecte particularitățile reactive și evolutive ale organismului uman la agresiunea septică. Într-o serie de cercetări au căutat să urmărească factorii naturali ce participă la apărarea antiinfecțioasă locală și sistemică. Elementele cercetate în studiile efectuate de acest grup au fost:

— urmărirea evoluției imuno-globulinelor;

— evoluția complementului;

— cercetarea funcției fagocitare și bactericide neutrofile;

— urmărirea reactivității limfocitare la fitohemaglutinină;

— studiul limfocitelor alogenice;

— cercetarea testelor de reactivitate cutanată la o serie de antigeni cunoscuți.

Autorii au constatat că nivelurile imunoglobulinelor și complementului în infecțiile chirurgicale și obstetricale sînt normale. În septicemiile grave aceste elemente prezintă valori mult crescute. Răspunsurile limfocitare și neutrofile, în schimb, îmbracă un aspect variabil, în general anormal. Singurele elemente ce par a avea corelație cu gravitatea evoluției și prognosticul stării septice erau reprezentate de testele cutanate. Prezența anergiei cutanate la cele cinci antigene luate în studiu (PPD-tricofiton, parotidită, candida, varidază) și lipsa de răspuns la dinitroclorbenzen se asociază cu o mare incidență a complicațiilor grave, reprezentînd, în același timp, dovada unui prognostic rezervat. Pe 55 de cazuri de anergie cutanată în stări septice posttraumatice sau postoperatorii mortalitatea a fost de 100%.

Prezența unei anergii relative (răspuns pozitiv imunoalergic la un singur test din cinci) dă un indice de mortalitate cuprins între 20—25% din cazuri.

În cazurile cu răspuns imunoalergic cutanat normal nu s-a semnalat nici o complicație gravă și nici un deces. Mc Lean și colab., pe 28 de cazuri, nu au înregistrat nici un deces prin septicemie.

Cercetarea preoperatorie a testelor cutanate în scopul precizării riscului infecțios pe 50 de cazuri la care s-au practicat intervenții chirurgicale majore a arătat:

— în 4 cazuri cu anergie s-au înregistrat 3 decese prin patologie septică, deși în toate cazurile s-a constatat septicemie;

— în 9 cazuri cu anergie relativă, s-au constatat 4 cu complicații infecțioase din care 2 cu septicemii și 2 cu infecții ale plăgii;

— în 37 de cazuri cu răspuns normal au fost semnalate numai 2 infecții la nivelul plăgii.

Răspunsul normal, anergic și relativ anergic este concordant cu rezultatele lui Palmer și Reed, obținute pe o statistică de 752 de cazuri spitalizate.

Scanned with OKEN Scanner

Aceste cercetări arată prezența unui comportament imunologic diferit în cadrul fiecărei populații ce merge de la anergie totală pînă la comportament normal.

Sarcina perturbează o serie de aspecte reactive, imunobiologice care sînt evidențiate cel mai adesea odată cu intervenția unor factori traumatici și operatori. Precizarea stării de reactivitate are o mare importanță profilactică și terapeutică. Se cunoaște că starea de anergie poate fi indusă de vîrstă, cancer, nutriție, traumatism, afecțiuni metabolice, infecții cronice și poate fi facilitată de starea gestațională.

Cunoașterea reactivității antiinfecțioase permite adoptarea unor măsuri profilactice menite să reducă incidența complicațiilor de ordin septic. Aceste măsuri se adresează: pregătirii preoperatorii, dispensarizării gravidice, alimentației, corecției diferitelor carențe, imunostimulării și imunocorecției. Din aceste măsuri reiese importanța fundamentală a alimentației, ce va cuprinde un aport adecvat proteic, vitaminic și în oligoelemente. Corecția volumului sanguin, a elementelor eritrocitare, precum și evitarea manoperelor de explorare endoscopică și a cateterizărilor reprezintă măsuri profilactice de mare importanță practică.

Scanned with OKEN Scanner

# 2. Infecțiile loco-regionale cu poartă de intrare genitală în practica obstetricală

## 1. Infecția anaerobă în patologia obstetricală

Frecvența reală a infecției anaerobe în patologia obstetricală este greu de evaluat și aceasta datorită următorilor factori:

— lipsa unor studii ample și de acurateţe corespunzătoare privind aceste entități;

— prezența anaerobilor patogeni ca saprofiți ai florei vaginale;

— asocierea germenilor aerobi cu cei anaerobi, ceea ce face dificilă stabilirea priorității patologice.

Germenii anaerobi constituie un grup vast de germeni gramnegativi și pozitivi, coci sau bacili care intră în componența florei normale vaginale, intestinale și urinare (căile urinare inferioare). Această floră reprezintă elementul de colonizare habituală vaginală, mai ales în preadolescență și după menopauză. În perioada de activitate genitală, prezența lactobacilului Döderlain face ca, colonizarea anaerobă să fie mai puțin semnificativă deși este prezentă în condiții normale.

Anaerobii stricți, care se întîlnesc în tractul genital feminin, aparțin la 3 grupe de germeni:

1. *bacteroides*, întîlnit în 57—80% din cazuri și reprezentat cel mai adesea, de *bacteroides fragilis;*

2) peptostreptococul și streptococul, care se întîlnesc cu o frecvență de 50—70%, asociați adesea cu bacterii aerobe gramnegative sau grampozitive;

3) clostridiile, bacilii grampozitivi, mobili, producători de spori și exotoxine, frecvent încapsulați, care sînt prezenți în proporție de 5—10%; ei sînt reprezentați, mai ales, de *clostridium hemoliticum*, *clostridium fallax*, *clostridium oedematiens*.

Pentru a avea o orientare în ceea ce privește complexitatea florei anaerobe în general, și pentru a înțelege particularitățile etiopatogenice ale infecțiilor cu poartă de intrare genitală, vom prezenta un tabel al germenilor anaerobi, sporulați și nesporulați (tabelul 18).

Scanned with OKEN Scanner

*Tabelul 18*

**Anaerobi sporulați=Clostridium**

| Nomenclatura uzuală | Sinonime |
|---|---|
| *Clostridium tetani* | *Plectridium tetani* |
| *Clostridium perfringens* | *Welchia perfringens, Clostridium welchii* |
| *Clostridium botulinum* | *Clostridium botulinum și parabotulinum* |
| *Clostridium septicum* | |
| *Clostridium chauvoei* | |
| *Clostridium oedematiens* A și D | *Clostridium novyii, Cl. hemolyticum* |
| *Clostridium sordellii* | |
| *Clostridium histolyticum* | |
| *Clostridium sphenoides* | *Plectridium sphenoides, Ristella biacuta (?) Fusocillus girans* |
| *Clostridium clostridiiformis* | *Sphaerophorus clostridiiformis, Fusocillus girans* |
| *Clostridium ramosum* | *Ramibacterium ramosum Catenabacterium filamentosum* |

*Tabelul 19*

**Anaerobii majori cu implicații clinice**

*Bacili gramnegativi*
- Bacteroides fragilis
- B. melaninogenicus
- Fusobacterium nucleatum
- F. necrophorum
- F. varium

*Coci grampozitivi*
- Peptococcus (în special P. magnus, P. asaccharolyticus, P. prevotii)
- Peptostreptococcus (în special P. anaerobius, P. intermedius, P. micros)
- Coci și streptococi microaerofili

*Bacili grampozitivi sporulați*
- Clostridium perfringens
- C. ramosum
- C. septicum
- C. novyi
- C. histoliticum
- C. sporogenes

*Bacili grampozitivi nesporulați*
- Actinomyces, Arachnia
- Eubacterium, în special E. lentum
- Bifidobacterium eriksonii

## Circumstanțele etiologice ale infecțiilor anaerobe în practica obstetricală

Infecția cu germeni anaerobi este frecvent întîlnită în practica complicațiilor obstetricale și anume:

— complicații infecțioase ale avortului și parturiției (avort septic, infecții puerperale, infecții amniotice etc.);

— infecții ale plăgilor operatorii (episiotomii, leziuni de funduri de sac vaginale, complicații infecțioase parietale sau peritoneale după operația cezariană);

— infecții ale glandelor anexă (abcese bartholiniene, abcese ale glandelor Skéne).

Din această prezentare reiese clar aspectul larg al infecțiilor anaerobe ce pot afecta, practic, atît plăgile operatorii, cît și structurile pelvi-genitale. Frecvența culturilor bacteriologice ce atestă prezența anaerobilor în cadrul infecțiilor obstetricale oscilează între 20% și 75%. Pentru a ilustra această frecvență menționăm că Thadepalli și colab., pe 33 infecții anaerobe ale tractului genital, au obținut, în 12 cazuri, o cultură pură de germeni anaerobi și, în 21 de cazuri, o cultură mixtă de aerobi și anaerobi, cu hemocultură pozitivă în 12 cazuri.

Ledger și colab. semnalează asocierea frecventă aero-anaerobă între *E. Coli* și *Streptococus faecalis*. Prezența frecventă în însămînțările bacteriologice ale materialelor prelevate de la nivelul focarelor de infecție genitală a asociațiilor aero-anaerobe pare a crește potențialul patogen, fiind vorba de sinergism patologic, definit de autorii anglo-saxoni cu termenul de « gangrenă sinergică progresivă ». Acest termen derivă din observațiile bacteriologice clinice și experimentale care au demonstrat că în cadrul acestor asociații aero-anaerobe prezența celor două tipuri de germeni duce la exacerbarea potențialului patologic în timp ce fiecare din germeni separat este puțin patogen.

Scanned with OKEN Scanner

Gorbach și Barlett, pe un studiu amplu asupra bacteriologiei abceselor pelvine și a complicațiilor infecțioase *post-abortum* și *post-partum*, arată prezența anaerobilor în 40% din abcesele pelvine, în 75% din bartolinite, în 20% din infecțiile *postabortum*, în 75% din endometritele *postpartum* în 60% din complicațiile infecțioase vaginale după histerectomie. Sweet constată o distribuție la fel de frecventă a anaerobilor în complicațiile infecțioase genitale. Autorul menționează prezența anaerobilor în 80% din abcesele pelvine, în 53% din abcesele anexiale, în 66% din bartolinitele neveneriene, în 70% din endometritele *post-partum* și în 76% din infecțiile genitale după histerectomie.

Cercetările efectuate în țara noastră de Voiculescu M., Păun L., Balș M., Căruntu Fl., Alessandrescu D., Dumitru I., Stoicescu, Dumitrescu A. dau o frecvență a germenilor anaerobi în 20—25% dîn complicațiile septice obstetricale. Această diferență de frecvență pare a ține de modalitatea de cercetare, de specificul și amploarea terapiei antibiotice și de particularitățile imunobiologice ale populației studiate.

## Aspecte generale de colonizare anaerobă genitală

Cercetarea prezenței anaerobilor la nivelul tractului genital a reprezentat punctul de plecare al diverselor studii de bacteriologie genitală între care menționăm studiile lui Neary și colab., al lui Bollinger și al lui Golbach. În 1973, Neary a izolat germeni anaerobi în 64,8% din cazurile studiate în prima jumătate a ciclului și în 42,5% în cea de a doua jumătate a ciclului. Același autor, studiind complicațiile anaerobe după intervențiile chirurgicale, în corelație cu stările fiziologice și cu vîrsta, obține următoarele date:

| Ziua ciclului | 1—7 | 8—14 | 15—21 | 22—28 | Sarcină | Premenopauză |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Bacteroides | 12 | 4 | 2 | 0 | 1 | 0 |
| Streptococi anaerobi | 5 | 1 | 3 | 3 | 0 | 4 |

Aceste date arată că leziunile de continuitate ale mucoasei genitale, intervențiile pe sfera genitală favorizează frecvent contaminarea infecțioasă anaerobă. Germenii anaerobi ce, în mod normal, intră în compoziția florei saprofite vaginale, dar păstrîndu-și potențialul patogen, pot determina în anumite condiții, complicații infecțioase, uneori foarte grave. Aceste condiții sînt reprezentate de:

— distrucții tisulare intinse, cu diminuarea potențialului redox al țesuturilor. Potențialul redox al unui țesut normal este de 0,100 V — 0,200 V. Sub aceste valori sînt create condiții optime pentru dezvoltarea anaerobilor. Potențialul redox scăzut poate fi datorat aportului insuficient de oxigen ca urmare a unei patologii vasculare, necroze tisulare, sau dezvoltării anaerobilor facultativi;

— prezența corpilor străini și a cavității semiînchise;

— prezența germenilor anaerobi, ca saprofiți vaginali, care colonizează secundar colul, uterul și restul structurilor;

— retenționarea țesuturilor necrotice un timp suficient pentru a permite proliferarea anaerobilor;

— leziunile de continuitate ale mucoasei genitale, care facilitează, pe de o parte, proliferarea microbiană și, pe de altă parte, perturbează mecanismele imunobiologice de apărare la poarta de intrare.

Prezentăm, în continuare, o serie de tablouri clinice, cu importanță practică și terapeutică determinate de germeni anaerobi.

**Infecțiile cu bacteroides** se caracterizează printr-o serie de manifestări clinice și aspecte bacteriologice și terapeutice ce permit orientarea diagnosticului și a

Scanned with OKEN Scanner

tratamentului. Aceste caracteristici constau în: miros fecaloid, asociația frecventă a tromboflebitei septice și a complicațiilor septico-piemice, prezența uneori a bulelor gazoase pelviene, evidențiate prin radiografie, absența răspunsului terapeutic la antibioticele clasice. Examenul bacteriologic arată prezența de bacili gramnegativi intra- și extracelular, de aspect pleiomorf. Dacă nu sînt cultivați pe medii anaerobe, aceștia pun probleme de discordanță bacteriologică între examenul pe lamă și datele provenite din culturi care pe medii aerobe sînt sterile. Circumstanțele clinice în care *bacteroides* este frecvent întîlnit sînt reprezentate de tromboflebita pelvină, septico-pioemia, sindromul hepato-nefritic, I.R.A., peritonita. Acești germeni sînt rezistenți la majoritatea antibioticelor uzuale (betalactamine, aminoglicozide, tetracicline, cloramfenicol). Antibioticul cu acțiune pe acești germeni este clindamicina (Dalacin). Un alt produs terapeutic eficace în complicațiile cu anaerobi este metronidazolul sau flagilul ce este un atimetabolit cu acțiune pe germeni anaerobi.

**Infecțiile cu peptococi și peptostreptococi.** Dacă înainte de introducerea în terapeutică a antibioticelor infecțiile cu acești germeni reprezentau 75—90% din complicațiile cu germeni anaerobi, ocupînd alături de streptococii aerobi locul princeps în infecția puerperală, actualmente acești germeni sînt izolați în proporție de 40—70%, întîlnindu-se mai ales în complicațiile avortului infectat, endometritele *post-partum*, corio-amniotite, tromboflebitele pelvine, infecțiile țesutului conjunctiv pelvi-subperitoneal, colecțiile abcedate bartholiniene, tubare, ovariene, peritoneale. O particularitate a infecțiilor cu peptococi și peptostreptococi anaerobi, din punct de vedere bacteriologic, constă în asocierea lor frecventă cu aerobi patogeni cum ar fi *E. coli*, enterococ etc.

Smith și colab., în 1970, arată că în infecțiile cu peptococi și peptostreptococi anaerobi întîlnim frecvent procese de hemoliză, hepato-nefrită, precum și complicații septice pulmonare, pericardice, endocardice. Asocierea patogenă a acestor germeni cu *E. coli* sau enterococ ridică probleme dificile de terapie antibiotică, datorită rezistenței acestor germeni la majoritatea antibioticelor.

Un element de observație clinică și bacteriologică de mare importanță practică, evidențiat de tratamentul cu antibiotice, constă în creșterea incidenței complicațiilor infecțioase anaerobe cu germeni gramnegativi, punîndu-se problema unei similitudini cu observațiile de bacteriologie aerobă care arată de asemenea o creștere a germenilor gramnegativi sub tratamentul cu antibiotice.

Peptococul și peptostreptococul sînt sensibili la lincomicină, clindamicină, cefalosporină. În cazul asociațiilor patogene cu enterococul și *E. Coli*, tratamentul antibiotic presupune asocierea a două droguri, în care intră obligatoriu unul din cele menționate plus un aminoglicozid.

**Infecțiile cu Clostridium.** Tabloul clinic al infecțiilor cu germeni din grupul *Clostridium* variază foarte mult în funcție de serotipajul germenului și particularitățile imunobiologice ale gazdei.

Aprecierea capacității patologice reale a germenilor din această grupă este dificil de făcut datorită particularităților reactive diferite ale animalelor de laborator, în comparație cu omul, astfel încît transpunerea elementelor de patogenitate experimentală impune mare prudență. Folosirea datelor experimentale a făcut ca pînă nu de mult să fie considerate patogene numai un procent de 10 specii de *Clostridium* toxigen, restul speciilor fiind considerate nepatogene. Un alt element ce face ca transpunerea în practică a rezultatelor să prezinte o serie de dificultăți este dat și de variația de patogenicitate chiar pentru *Cl. perfringens* care, administrat pe cale digestivă, nu are efect patologic în timp ce administrat i.m. dă o mionecroză mortală.

Scanned with OKEN Scanner

Tabloul tipic al infecțiilor cu *Clostridium* este reprezentat prin sindromul hemolitic din cadrul septicemiei cu *Cl. perfringens*, care se caracterizează prin stare septicemică, hemoliză, hemoglobinemie, hemoglobinurie, hiperbilirubinemie, I.R.A., C.I.D.. Această multitudine de manifestări se datorește încărcării toxinice mari cu prezența următoarelor toxine mai importante:

— alfatoxina (care este de fapt o fosfolipază C), cu capacități letale necrozante și hemolitice;

— betatoxina de asemenea cu proprietăți letale și necrozante;

— deltatoxina, cu proprietăți letale și hemolitice;

— epsilontoxina cu capacități letale și necrozante, activate prin tripsină;

— tetatoxina, cu aceleași proprietăți letale și necrozante și activate de asemenea prin tripsină.

Sindromul hemolitic ce caracterizează aceste infecții se datorește acțiunii alfatoxinei, care este o fosfolipază ce degradează toate structurile lipoproteice de la nivelul membranelor, în general, și ale eritrocitelor, în special, ducînd la eliberare de hemoglobină cu saturația sistemului haptoglobinic, cu creșterea concentrației plasmatice a hemoglobinei libere, care este excretată renal. Leziunile renale de tip nefropatie acută tubulară și corticală sînt determinate atît de acțiunea directă a alfatoxinei asupra structurilor de membrană, cît și prin intervenția celorlalte componente toxice, între care se discută existența unei nefrotoxine. Această încărcătură toxinică mare, precum și aptitudinea de afectare lezională vastă și severă, face ca gravitatea infecțiilor produse de clostridii să fie foarte mare, ducînd deseori la deces. Aceste elemente bacteriologice și clinice au făcut ca schemele terapeutice medicale și chirurgicale propuse de diferiți autori să fie foarte diferite. Atitudinile diferă de la tratamentul antibiotic masiv, instituit cît mai precoce, cu folosirea de penicilină în doză de 20—40 milioane/24 ore în perfuzie sau de cefalosporine, clindamicină, eritromicină sub protecția cărora să se realizeze golirea cît mai rapidă a cavității uterine pînă la intervenții radicale de tipul histerectomiei totale sub protecția aceloraşi doze masive de antibiotic. Important din punct de vedere practic în tratamentul acestor infecții este instituirea unei terapii cît mai precoce, complexe, însoțită de deșocare și cu profilaxia I.R.A. Tratamentul chirurgical va fi individualizat în funcție de modificările de la poarta de intrare, starea de echilibru hemodinamic și respirator, funcționalitatea parenchimelor vitale, echilibrul hematologic și acido-bazic, timpul scurs de la apariția fenomenelor clinice pînă la instituirea tratamentului. Aceste elemente sînt foarte prețioase în stabilirea extensiei intervenției chirurgicale, a măsurilor corective pre-, intra- și postoperatorii. Histerectomia totală în cadrul infecțiilor cu *Cl. perfringens* intră în discuție ori de cîte ori modificările de la poarta de intrare o impun sau cînd datorită fenomenelor de diseminare sistemică, emboligenă sau altor complicații apărute sub tratament, după evacuarea cavității uterine, nu pot fi stăpînite cu mijloacele actuale de reechilibrare. În stabilirea indicațiilor operatorii vor fi avute în vedere avantajele și riscul intervenției pentru prognosticul vital, funcțional și social al bolnavei. Date suplimentare asupra tratamentului infecțiilor grave apărute *post abortum* sau *post partum* vor fi prezentate la terapia chirurgicală a infecțiilor.

O încercare de evaluare a datelor prezentate ne permit să afirmăm că incidența infecțiilor anaerobe diferă foarte mult de la un eșantion la altul, în funcție de factorii menționați, ea mergînd de la 10% la 80%. Polimicrobismul infecțiilor genitale reprezintă o noțiune de mare importanță practică în interpretarea datelor bacteriologice și în conduita terapeutică. Sinergismul microbian, contestat la începutul

Scanned with OKEN Scanner

bacteriologiei științifice, se conturează din ce în ce mai mult odată cu aprofundarea cunoștințelor de biologie a germenilor și demonstrarea bacteriologică a realității acestor asociații. Asociațiile polimicrobiene determină o creștere a potențialului patogen al fiecărui german care stă la baza apariției fenomenelor septice grave, ce culminează cu procesele necrotice distructive de tip gangrenos. Sinergismul metabolic între *Bacteroides melaninogenicus* și corinebacterii este un exemplu al asociațiilor patogene, în acest caz particular fiind vorba de suplimentarea de vitamină K oferită *bacteroides*-ului de către corinebacterii. Cercetările de bacteriologie experimentală au demonstrat importanța asociației patogene: bacteroizi, streptococi și enterobacteriacee în determinismul peritonitelor generalizate.

## 2. Infecțiile micoplasmice în patologia obstetricală

**Generalități.** Micoplasmele sînt germeni foarte răspîndiți în natură, patogeni atît pentru om cît și pentru animale, insecte și plante. Agentul etiologic se situează, din punctul de vedere al structurii și comportamentului, între bacterii și virusuri, fiind încadrat în familia *Mollicutes*.

Din numeroasele specii patogene întîlnite în natură 9 sînt recunoscute patogene pentru om:

— *Mycoplasma pneumoniae* — agentul Eaton ce determină complicații infecțioase respiratorii și viscerale polimorfe;

— *Mycoplasma hominis* — saprofit genito-urinar incriminat tot mai des ca patogen în infecția puerperală și feto-neonatală.

— *Mycoplasma T* (Tiny) — micoplasma ureolitică, ureoplasma, saprofit urinar, agent etiologic al uretritei negonococice;

— *Mycoplasma fermentas* — saprofit genital;

— *Mycoplasma salivarium*, cu tipurile I, II, III, întîlnită la nivelul glandelor salivare, mucoasei bucale și urofaringiene.

*Istoric.* Izolată de Nocard și Roux în 1898 în peripneumonia bovideelor este izolată în 1937 de Dienes pentru prima dată la om într-un caz de bartholinită abcedată.

În 1944 Eaton reușește cultivarea acestui agent microbian pe oul embrionat.

*Tablou clinic.* Aspectele clinice sînt diferite în funcție de tipul micoplasmei și condițiile etiopatogenice. Infecția cu *Mycoplasma pneumoniae* stă la baza pneumoniilor atipice cu titru crescut de aglutinine la rece. Aspectul clinic al infecțiilor micoplasmice variază de la forme inaparente pînă la localizări pulmonare, diseminări sistemice, exteriorizate sub forma sindroamelor astenofebrile, bronho-pneumonice, rinofaringiene, amigdaliene etc. Germenul este sensibil la tetraciclină și eritromicină însă administrarea tetraciclinei prezintă inconvenientele morfogenetice, dentoscheletice și hepatice.

Un aspect particular întîlnit în clinică este cel al asocierii complexe patologice virale (mixovirusuri, adenovirusuri), microbiene (pneumococ, streptococ, coli) și micoplasmice. Deseori putem întîlni aspectul pneumopatiei dispneizante acute cu insuficiență respiratorie acută și hemoptizie. Manifestările pulmonare pot merge spre rezoluție sau abcedare. Tabloul clinic întîlnit în infecția cu *Micoplasma pneumoniae* cuprinde o serie de manifestări extrapulmonare, meningoencefalitice, artritice, hepatice, miocardice, dermatologice.

Scanned with OKEN Scanner

Cercetările lui Mac Cormack şi colab., au dovedit rolul micoplasmei în infecţiile puerperale şi feto-neonatale.

Acest rol este demonstrat mai ales pentru *Mycoplasma hominis* şi *Mycoplasma T.* Aceste micoplasme colonizează în totalitate plaga uterină după 24 de ore de la naştere, ele explicînd o serie de endometrite puerperale, care se rezolvă rapid prin tratament cu tetraciclină sau prin măsuri de susţinere nespecifică generală. Aceşti germeni sînt incriminaţi în participarea, alături de anaerobi şi aerobi, la determinarea endometritelor, piosalpinxurilor, bartolinitelor pelvi-peritonitelor etc.

Cercetările epidemiologice şi bacteriologice au demonstrat repercusiunile acestor infecţii asupra fertilităţii masculine şi feminine.

Consecinţele fetale şi neonatale sînt discutabile, deşi sînt incriminate din ce în ce mai mult în etiologia naşterilor premature: suferinţa fetală cronică, moartea intrauterină a produsului de concepţie, infecţii acute idiopatice neonatale.

Diagnosticul biologic se bazează pe izolarea microorganismului din produsele patologice precum şi pe investigaţia serologică. Prelevarea pentru investigaţii bacteriologice se face din urină, nazofaringe, lohii. Însămînţarea se face pe medii speciale.

Reacţiile serologice cuprind reacţia de deviere a complementului, ce se pozitivează după 6—7 zile, imunofluorescenţă indirectă, ce devine pozitivă după 7—9 zile, şi cercetarea concentraţiei aglutininelor la rece, care au valori diagnostice cînd titrul lor depăşeşte 1/64. Pozitivarea testului aglutininei la rece are loc după ziua a 8-a şi deşi nu este specifică, întîlnindu-se într-o serie de alte infecţii cum ar fi mononucleoza infecţioasă, rubeola, adenovirozele, gripa, ornitoza, disproteinemiile, are mare valoare diagnostică.

**Tratamentul.** Germenii sînt insensibili la betalactamine. *Micoplasma hominis* este sensibilă la lincomicină şi rezistentă la eritromicină, în timp ce forma T este sensibilă la eritromicină şi rezistentă la lincomicină. Durata tratamentului variază între 10 şi 21 de zile.

## 3. Corioamniotita

**Definiţie.** Inflamaţia structurilor corioamniotice de etiologie bacteriană, virală, parazitară, chimică, hipoxică.

**Generalităţi.** Corioamniotita se întîlneşte mai frecvent în cazul rupturii premature de membrane din cursul explorărilor amniologice (amniocenteză) şi al rupturii terapeutice de membrane în scopul declanşării travaliului. Delimitarea corioamniotitei bacteriene, ca entitate bine definită, precum şi corelarea ei cu diverse complicaţii septice materno-fetale sînt foarte dificile datorită similitudinii morfopatologice cu modificările întîlnite în cadrul diferitelor agresiuni biochimice biofizice sau chimice. Precizarea etiologiei bacteriene presupune corelarea investigaţiei morfopatologice cu investigaţia bacteriologică. Calea de contaminare este multiplă, cel mai frecvent fiind vorba despre infecţii ascendente cu punct de plecare cervico-vaginal, facilitate de ruptură prematură de membrane sau de ruptura chirurgicală în scopul inducerii travaliului (fig. 61).

Cercetările din ultimii trei ani susţin aproape în totalitate posibilitatea infecţiei ascendente, transcervicale, chiar în cazurile cu membrane intacte. Acest fapt este

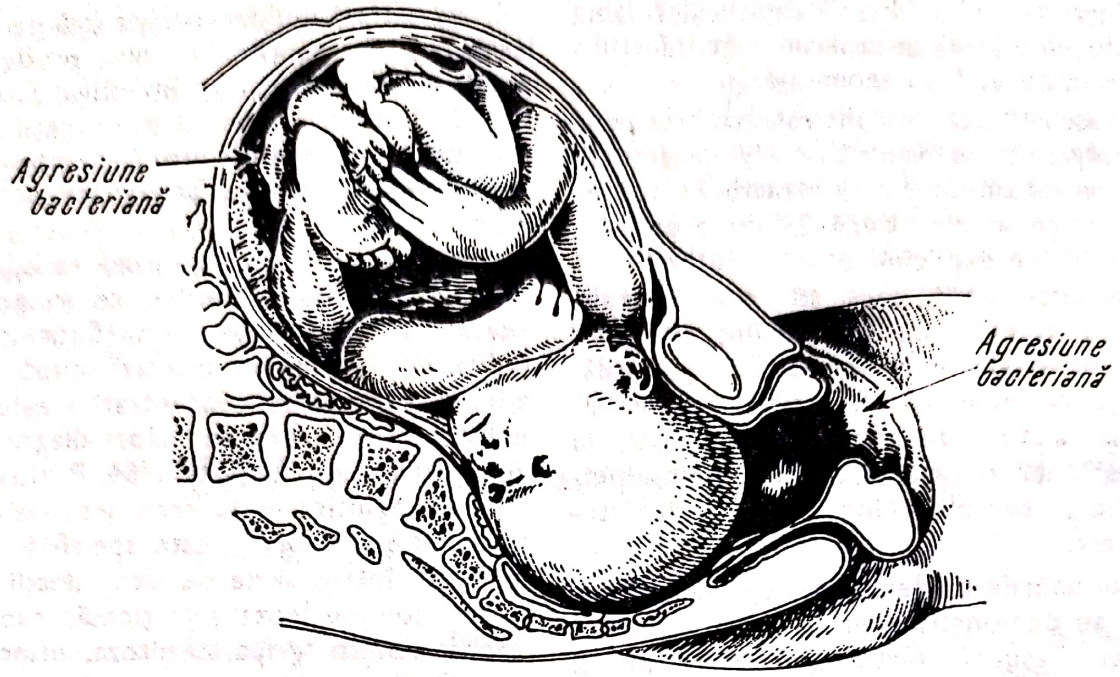



*Fig. 61.* — Căile de contaminare amniotică.

dovedit pentru infecțiile listeriene și cu mare probabilitate pentru infecțiile microbiene nespecifice. Investigația bacteriologică concomitentă, cervico-vaginală, corio-amniotică și neonatală, corelată cu datele imunoserologice neonatale, atestă infecția ascendentă, transcervicală, pe membrane intacte, fapt confirmat, de altfel, și de datele morfopatologice.

Uneori infecția poate atinge cavitatea amniotică prin contaminare sanguină, transplacentară, cum ar fi cazul infecțiilor virale, luetice, toxoplasmozice.

Contaminarea amniotică transtubară este rară și cu importanță practică redusă.

Înțelegerea mecanismului de contaminare ascendentă corio-amniotică atît în cazurile cu membrane rupte prematur, cît și în cele cu membrane intacte presupune o scurtă trecere în revistă a dinamicii bacteriologiei cervico-vaginale în cursul sarcinii și lăuziei.

Studiile efectuate de G.P. Goplerud și colab., 1976—1977, au arătat că flora microbiană cervico-vaginală prezintă modificări diferențiate în cursul celor trei trimestre ale sarcinii, precum și în diferitele etape ale lăuziei, confirmînd cercetările lui Carter și colab., Bosio și colab., Sweet și Ledger (tabelul 20, 21).

Germenii aerobi și anaerobi grampozitivi au fost izolați în peste 70% din cazurile studiate în cursul celor trei trimestre ale sarcinii și al lăuziei .

Incidența maximă a germenilor gramnegativi apare după a treia zi a parturiției, în timp ce colonizarea cu *Candida* crește progresiv cu evoluția sarcinii.

Investigațiile bacteriologice calitative făcute de autorii menționați au arătat alterări de floră apărute în cursul sarcinii și puerperiului normal, evidențiind totdeauna prezența florei aerobe și anaerobe potențial patogene, chiar în lipsa oricărei complicații clinice. Un element important, din punctul de vedere al semnificației practice, este reprezentat de scăderea progresivă a incidenței colonizării cu germeni gramnegativi aerobi și anaerobi odată cu

*Tabelul 20*

**Indicele culturilor pozitive pentru germeni aerobi grampozitivi**

| Germenii | 8—13 săpt. | 14—26 săpt. | 27—33 săpt. | 34—40 săpt. | a 3-a zi de lăuzie | 6 săpt. lăuzie |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Lactobacili | 84,8 | 82,6 | 91,2 | 97,4 | 73,9 | 63,6 |
| Diphtheroide | 39,1 | 43,5 | 23,5 | 26,3 | 30,4 | 36,4 |
| Streptococi alfa-hemolitici | 2,2 | 2,2 | 14,7 | 2,6 | 8,7 | 4,5 |
| Streptococi beta-hemolitici, grupa A + D | 0,0 | 4,3 | 2,9 | 2,6 | 8,7 | 0,0 |
| Streptococi beta-hemolitici grupa B | 19,6 | 6,5 | 14,7 | 13,2 | 23,9 | 15,9 |
| Streptococi hemolitici | 32,6 | 30,4 | 23,5 | 36,8 | 43,5 | 40,9 |
| Streptococci grupa D | 37,0 | 30,4 | 35,3 | 23,7 | 43,5 | 31,8 |
| Staphylococcus epidermidis | 47,8 | 56,5 | 38,2 | 39,5 | 19,6 | 34,1 |
| Staphyloccocus aureus | 2,2 | 2,2 | 0,0 | 2,6 | 6,5 | 4,5 |
| Klebsiella pneumoniae | 10,9 | 6,5 | 5,9 | 2,6 | 32,6 | 27,3 |
| Proteus mirabilis | 0,0 | 2,2 | 0,0 | 2,6 | 0,0 | 4,5 |
| Candida albicans | 2,2 | 8,7 | 11,8 | 15,8 | 0,0 | 2,3 |
| Torulopsis glabrata | 2,2 | 2,2 | 2,9 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |

*Tabelul 21*

**Indicele culturilor pozitive pentru germeni anaerobi grampozitivi**

| Germenii | 8—13 săpt. | 14—26 săpt. | 27—33 săpt. | 34—40 săpt. | a 3-a zi de lăuz. | 6 săpt. lăuzie |
|---|---|---|---|---|---|---|
| *Lactobacillus species* | 19,6 | 15,2 | 17,6 | 10,5 | 6,5 | 15,9 |
| *Propionibacterium species* | 4,3 | 17,4 | 23,5 | 13,2 | 4,3 | 2,3 |
| *Eubacterium species* | 2,2 | 4,3 | 8,8 | 5,3 | 13,0 | 6,8 |
| *Bifidobacterium species* | 2,2 | 2,2 | 2,9 | 0,0 | 0,0 | 6,8 |
| Unidentified gram-positive non-spore-forming rods | 10,9 | 28,3 | 5,9 | 15,8 | 13,0 | 2,3 |
| Clostridium perfringens | 2,2 | 2,2 | 0,0 | 0,0 | 2,2 | 0,0 |
| Clostridium innocuum | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 2,2 | 0,0 |
| Peptococcus asaccharolyticus | 52,2 | 47,8 | 47,1 | 42,1 | 63,0 | 63,6 |
| Peptococcus prevotii | 32,6 | 21,7 | 38,2 | 36,8 | 67,4 | 43,2 |
| Peptococcus magnus | 65,2 | 54,3 | 41,2 | 42,1 | 60,9 | 61,4 |
| Peptostreptococcus anaerobius | 30,4 | 15,2 | 11,8 | 15,8 | 41,3 | 25,0 |
| Peptostreptococcus micros | 0,0 | 2,2 | 2,9 | 2,6 | 2,2 | 0,0 |
| Peptococcus species | 0,0 | 2,2 | 0,0 | 0,0 | 2,2 | 0,0 |
| Unidentified gram-positive cocci | 6,5 | 4,3 | 2,9 | 5,3 | 17,4 | 15,9 |
| Bacteroides fragilis | 19,6 | 0,0 | 5,9 | 2,6 | 34,8 | 15,9 |
| Bacteroides corrodens | 10,9 | 13,0 | 17,6 | 21,1 | 34,8 | 25,0 |
| Bacteroides melaninogenicus | 4,3 | 10,9 | 8,8 | 7,9 | 32,6 | 31,8 |
| Bacteroides oralis | 0,0 | 2,2 | 0,0 | 0,0 | 4,3 | 6,8 |
| Bacteroides species | 37,0 | 13,0 | 17,6 | 15,8 | 56,5 | 47,7 |
| Fusobacterium species | 4,3 | 0,0 | 2,9 | 0,0 | 2,2 | 6,8 |
| Veillonella parvular | 15,2 | 6,5 | 5,9 | 10,5 | 23,9 | 4,5 |
| Veillonella alcalescens | 0,0 | 0,0 | 5,9 | 0,0 | 4,3 | 2,3 |
| Acidaminococcus fermentans | 0,0 | 4,3 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| Unidentified gram-negative cocci | 0,0 | 2,2 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |

Scanned with OKEN Scanner

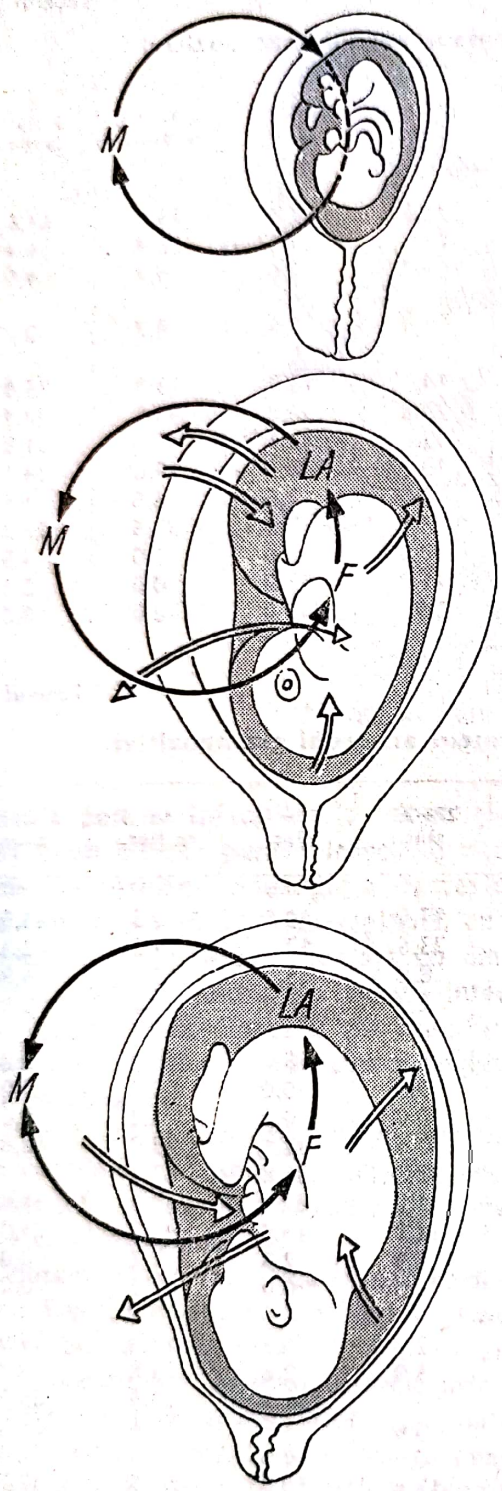



*Fig. 62.* — Schimburile materno-fetale în cursul evoluției gestației.

**Augmentarea acestor schimburi în cursul evoluției sarcinii alături de celelalte modificări utero-placentare și sistemice explică gravitatea diferită a infecției amniotice în cele trei trimestre.**

evoluția sarcinii și reluarea acestei colonizări după ziua a 3-a a lăuziei.

Datele de bacteriologie raportate de diverși autori contestă conceptul privind sinergismul colonizării lactobacilice și fungice în cursul desfășurării evoluției normale a sarcinii.

Explicațiile acestor modificări de floră vaginală întîlnite în sarcină și lăuzie par a ține de modificările vasculare și hemodinamice de la nivelul aparatului genital, determinate de starea de gestație, cu creșterea oxigenării tisulare, scăderea potențialului redox, precum și de modificările metabolice tisulare și de funcționalitate imunologică, ca urmare a influențelor endocrine.

Virajul atît de brusc al florei microbiene în primele trei zile ale lăuziei, caracterizat prin creșterea colonizării aerobe și anaerobe grampozitive și gramnegative pare a fi legat de schimbarea profilului hemodinamic vascular, metabolic și endocrin și de prezența lohiilor și fragmentelor necrotice deciduale. Investigațiile vin să confirme vechiul concept privind determinismul polimicrobian al infecției puerperale, precum și observația clinică potrivit căreia ziua a 3-a a lăuziei reprezintă momentul crucial de declanșare a complicațiilor septice. Lipsa conturării clinice și evolutive a manifestărilor infecțioase este legată de particularitățile terenului, condițiile desfășurării travaliului, funcționalitatea mecanismelor biologice și imunologice, precum și de natura și extensia leziunilor datorite parturiției.

Culturile prelevate la 6 săptămîni *post partum* în cazurile cu o evoluție normală a lăuziei arată un profil bacteriologic asemănător celui întîlnit în primul trimestru, exceptînd *Es. coli* și *Bacteroides melaninogenicus*, care apar mult mai frecvent decît lactobacilii Döderlein.

În concluzie, în sarcină și puerperiul normal și patologic apare conturată net diferența dintre indicele de colonizare cu germeni patogeni și frecvența mică a

Scanned with OKEN Scanner

complicaţiilor infecţioase, de aceea considerăm că extensia şi patogenia corioamniotitei precum şi implicaţiile materno-fetale sînt departe a fi complet elucidate.

**Aspecte morfopatologice.** Examinarea placentei şi membranelor după expulzia acestora arată pierderea luciului caracteristic, cu apariţia uneori a unei coloraţii gri-mate sau gălbuie însoţită uneori de prezenţa granulaţiilor şi chiar a unor focare purulente.

Cordonul ombilical apare edematos, friabil, de culoare închisă mată, putînd ajunge pînă la un aspect necrotic franc.

Aspectul microscopic diferă foarte mult, în funcţie de intensitatea infecţiei, particularităţile bacteriologice, durata procesului infecţios. Acesta poate merge de la infiltraţie leucocitară pînă la abcese subcorionice şi necroză a epiteliului amniotic. Modificările vasculare constau în tromboze, exsudaţie plasmatică eritrocitară şi leucocitară creînd imagini de tromboflebite, arterite, la care se asociază în grade diferite necroza. Această gamă de manifestări macroscopice şi microscopice nu sînt specifice însă infecţiei, ele putînd fi întîlnite în cadrul hipoxiei severe, în cadrul modificărilor induse de enzimele proteolitice, precum şi prin acţiunea chimică a meconiului. Modificări de tip inflamator apar, de asemenea, după introducerea în cavitatea amniotică de soluţii glucozate sau clorurate hipertone şi de substanţe iodate. Această gamă largă de factori etiologici arată importanţa măsurilor profilactice care trebuie întreprinse în cursul consultaţiei prenatale privind evitarea agresiunilor biologice, biochimice şi traumatice, impunînd mare prudenţă în indicaţia diferitelor manopere diagnostice sau terapeutice ale sistemului amniotic.

**Studii bacteriologice.** Încercarea unor corelaţii bacteriologice între flora de colonizare vaginală şi infecţia amniotică a arătat o lipsă de concordanţă între cele două procese, în majoritatea cazurilor (50—65%) existînd o discrepanţă bacteriologică între cele două compartimente. Cultivarea germenilor bacterieni de pe suprafaţa placentară presupune o interpretare prudentă a provenienţei, deoarece aceştia pot avea ca sursă traversarea filierei pelvi-genitale, precum şi concentrarea în structurile placentare a diverşilor germeni în ultimele săptămîni de gestaţie.

O altă încercare de corelaţie bacteriologică a căutat să studieze, concomitent, colonizarea bacteriană placentară, fetală şi cervico-vaginală pentru a putea stabili principiile terapeutice ante- intra- şi *post partum*.

Calkins, examinînd 2 000 de placente în cadrul rupturii premature de membrane, constată o incidenţă a corioamniotitei de aproximativ 11%. Germenii cei mai frecvent întîlniţi au fost stafilococul alb coagulazonegativ, *E. coli*, difteroizii, *Candida*, proteus, clostridii. Alţi autori cum ar fi Webb, Driscoll şi colab., McCallum şi Govan au arătat că agentul etiologic cel mai frecvent întîlnit după ruptura prematură de membrane este *E. coli*, singur sau asociat cu stafilococul, *Streptococcus fecalis*, proteus, *Streptococcus viridans*.

**Consideraţii clinice.** Infecţia corioamniotică reprezintă o complicaţie gravă, mai ales după a 22-a săptămînă de gestaţie, ea stînd la baza a numeroase aspecte de patologie septică, maternă şi fetală. În cadrul complicaţiilor materne amintim şocul septic, septicemia, insuficienţa renală, sindroamele hemoragipare, emboliile pulmonare, care pun în orice moment în pericol viaţa bolnavei şi reprezintă cauza a numeroase sechele organice sau funcţionale.

Complicaţiile fetale îmbracă aspecte diferite, de la septicemie şi pînă la decesul ante-, intra- sau postnatal.

În etapa actuală, cînd reactivitatea biologică a organismului uman şi interrelaţiile dintre acesta şi germenii patogeni sînt modificate, ca urmare a terapiei antibiotice, infecţia amniotică continuă să reprezinte una din marile drame ale patologiei obstetricale, impunînd măsuri severe, profilactice, igienico-antiepidemiologice, pre-

Scanned with OKEN Scanner

cum și măsuri curative, complexe, medicale și chirurgicale, acestea din urmă mergînd pînă la sacrificarea uterului și anexelor în scopul stăpînirii evoluției fatale a cazului.

**Rolul rupturii premature de membrane în determinismul infecției amniotice.** Ruptura prematură de membrane continuă să ridice probleme privind conduita obstetricală cea mai adecvată, menită să asigure profilaxia multiplelor complicații legate de acest accident. Incidența rupturii premature de membrane este raportată diferit în lucrările din literatură, ea fiind cuprinsă între 1,6% (Barbaro și colab., 1967) și 12—15% (Wuynn și colab., 1969).

Un studiu efectuat în Clinica Polizu în 1967 de I. Dumitru și colab., sub îndrumarea dr. Henriette Ciortoloman, pe un lot de 1 500 de gravide cu ruptură prematură de membrane, a demonstrat o frecvență de 11,8% din totalul gravidelor din trim. III de sarcină. Analiza acestor cazuri ne-a arătat că în peste 29% era vorba de cazuri internate după 24 de ore de la ruptura prematură a membranelor, iar în 11,5% la mai mult de 36 de ore de la ruperea membranelor. Menționăm aceste cifre penru a ilustra importanța spitalizării cît mai precoce, în scopul prevenirii complicațiilor infecțioase materno-fetale.

Frecvența complicațiilor infecțioase pe lotul nostru a fost de 9,5% (date globale) față de 3,7% pe cazurile rezolvate în cursul primelor 12 ore de la ruptura membranelor.

O asemenea creștere a frecvenței de aproximativ 3 ori se repercutează atît asupra duratei de spitalizare, cît și asupra morbidității materne și indicilor de morbiditate și mortalitate perinatală.

Analiza intervalului scurs de la ruptura prematură de membrane pînă la declanșarea travaliului ne-a arătat că în 78% din cazuri travaliul a putut fi declanșat în primele 24 de ore, în 13,5%, în cursul primelor 36 de ore, și numai 4,2% au depășit 48 de ore din momentul rupturii premature a membranelor pînă la terminarea nașterii. Cercetarea indicelui de prematuritate a arătat o cifră de 32,5% comparativ cu datele globale ale spitalului ce au avut valori cuprinse între 16 și 19% (fig. 63).

Aspectele clinice presupun o investigare atentă anamnestică, corelată cu explorarea cu ajutorul speculului și a testelor biochimice, biofizice și citologice ce permit stabilirea diagnosticului de membrane rupte.

În Clinica Polizu, explorarea cu valve a fost completată cu cercetarea pH și a celularității prin metodele Zeivang și Kittrich. În caz de dubiu au fost repetate investigațiile paraclinice.

Examenul cu valve trebuie completat, cel puțin în momentul admiterii în spital a bolnavei sau cu ocazia primului examen făcut de specialist, cu tactul vaginal, pentru a evita o serie de complicații ce însoțesc ruptura prematură de membrane și a avea o imagine precisă asupra statusului obstetrical și a conduitei de urmat. Corelarea metodelor clinice, anamnestice și de laborator permite diferențierea, în multe cazuri, a lichidului amniotic față de celelalte scurgeri sau secreții cu care poate fi confundat.

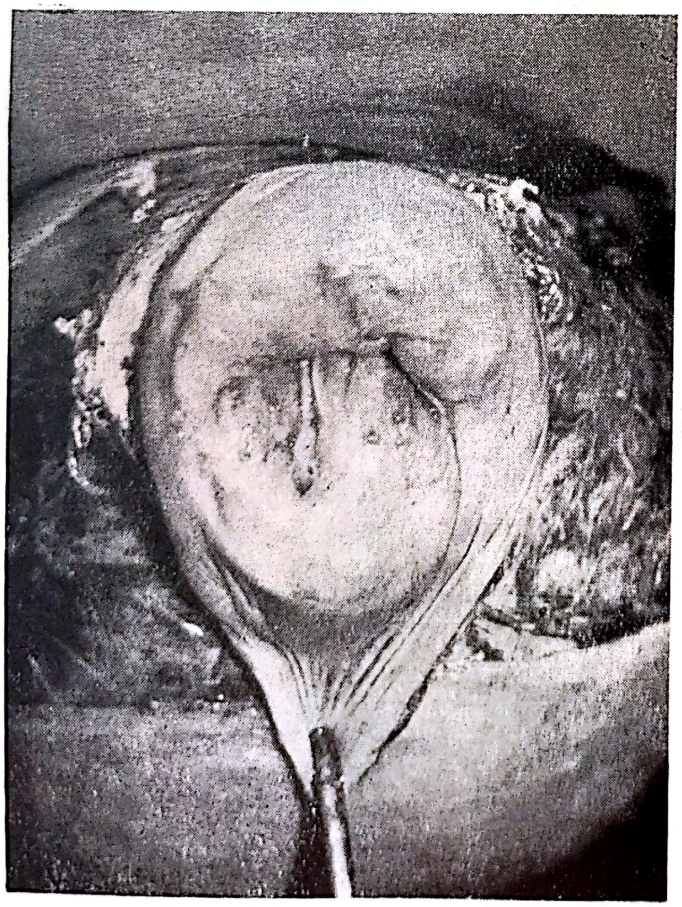
Enumerarea mijloacelor paraclinice, cum ar fi testul Smith, Callagan și Kovaks de cristalizare în formă de ferigă a lichidului amniotic, testul Abe ce folosește indicatorul nitrazinic, determinarea pH, cercetarea celularității prin folosirea colorației cu albastru de Nil propusă de Brosens și Gordon, testele Zeivang și Kittrich, permite numai o trecere în revistă a cîtorva din mijloacele de explorare în ruptura prematură de membrane. Explorarea paraclinică în ruptura prematură de membrane este prezentată amănunțit în « Biologia reproducerii umane » apărută sub redacția D. Alessandrescu, Ed. medicală, 1976.

Așa cum susțin D. Alessandrescu și colab., nu aderăm la mijloacele de injectare de substanțe colorante sau radio-

Scanned with OKEN Scanner

*Fig. 63 a-b-c.* — Corioamniotită gravă în cazul unei rupturi premature de membrană cu durată de 96 de ore (colecția clinicii Polizu).

← *Fig. 63 d.* — Același aspect cu placentă *in situ*.



Scanned with OKEN Scanner

opace intraamniotic, pentru a cerceta integritatea pungii, deoarece acestea reprezintă surse de contaminare şi de risc materno-fetal iar fidelitatea nu depăşeşte rezultatele celorlalte metode.

**Conduita.** Ruptura prematură de membrane continuă să suscite discuţii privind atitudinea obstetricală, mai ales la cazurile cu sarcini sub vîrsta de 36 de săptămîni.

Studii epidemiologice şi bacteriologice au arătat o creştere a colonizării bacteriene intraamniotice, care urmează o curbă ascendentă în special după primele 12 ore, constatîndu-se în 13% din cazuri. După 24 de ore, aproximativ 28% din gravidele cu ruptură prematură de membrane prezintă semnătură bacteriologică şi manifestări clinice ce atestă un proces infecţios latent sau manifest. Consecinţele fetale sînt reprezentate prin creşterea mortalităţii perinatale ce poate creşte de 3—6 ori în comparaţie cu mortalitatea perinatală, în afara rupturii premature de membrane. Indicele de mortalitate perinatală creşte de la 12% la 27% între 24 şi 48 de ore de la ruptura prematură de membrane. Această creştere marcată a mortalităţii perinatale ţine atît de infecţie, cît şi de prematuritate. De aceea se impune o conduită activă în dirijarea stimulării contractilităţii uterine şi rezolvarea naşterii în primele 24 de ore de la ruperea membranelor.

Prevenirea infecţiei presupune limitarea la maximum a explorărilor vaginale (examen cu valve, tuşeu vaginal), precum şi a explorărilor rectale.

Explorările vaginale contribuie la contaminarea directă a cavităţii amniotice, în timp ce tuşeul rectal contribuie indirect la propagarea infecţiei, prin intermediul modificării curenţilor lichidieni cervico-vaginali.

În Clinica Polizu, în orice caz de ruptură prematură de membrane, la care travaliul nu s-a declanşat după 6 ore, se iau măsuri de declanşare susţinute, cu folosirea mijloacelor medicamentoase în special a ocitocicelor, administrate oral sau parenteral (perfuzii). La 12 ore de la ruptura prematură de membrane se fac culturi şi antibiograme cu material prelevat din canalul endocervical, cu care ocazie prin intermediul examenului cu valvele se cercetează starea colului şi aspectul lichidului amniotic.

Nerezolvarea naşterii în primele 24 de ore presupune o reevaluare bacteriologică, clinică, generală şi obstetricală a cazului şi stabilirea unei decizii terapeutice. Această decizie va fi diferenţiată în funcţie de vîrsta sarcinii, mărimea fătului, statusul obstetrical, patologia supraadăugată etc.

La sarcinile cu feţi apreciaţi peste 2 000 g, nerezolvarea în primele 24 de ore va pune în discuţie, cu mare acuitate, indicaţia operaţiei cezariene, mai ales atunci cînd apar modificări ale lichidului amniotic, stări subfebrile şi cînd explorarea obstetricală evidenţiază imposibilitatea rezolvării pe căi naturale în următoarele 6—10 ore. În cazul sarcinilor peste 36 de săptămîni, cu feţi consideraţi mai mari de 2 500 g, indicaţia de rezolvare operatorie va fi luată în consideraţie după primele 12—16 ore de stimulare susţinută. Rezolvarea operatorie va fi analizată diferenţiat, de la caz la caz, în funcţie de locul rupturii membranelor (în spital, la domiciliu sau în altă unitate spitalicească), timpul scurs de la ruptura membranelor pînă la instituirea declanşării medicamentoase, numărul explorărilor vaginale, datele explorării obstetricale privind starea colonului, formarea segmentului, excitabilitatea uterină, situaţia prezentaţiei segmentului, excitabilitatea uterină, situaţia prezentaţiei, paritatea, patologia obstetricală actuală sau anamnestică, patologia preexistentă sau intercurentă.

Rezolvarea chirurgicală, prin operaţie cezariană, a cazurilor cu ruptură prematură de membrane va fi făcută diferenţiat, în funcţie de aspectul clinic general al gravidei, mărimea sarcinii, prezenţa modi-

Scanned with OKEN Scanner

ficărilor amniotice sau generale de etiologie infecțioasă.

Datorită nespecificității exteriorizării infecției amniotice, cu prezența unei imprevizibilități evolutive, se preconizează ca la toate cazurile ce prezintă elemente minore anamnestice, clinice generale și obstetricale de semnătură infecțioasă să se procedeze la cezariană cu extraperitonizare, procedeu D. Alessandrescu.

Experiența acumulată în decurs de 10 ani în Clinica Polizu prin folosirea acestui procedeu la toate cazurile cu infecție amniotică, latentă sau manifestă, ne permite să afirmăm pe cele peste 150 de cazuri, superioritatea metodei și importanța ei în profilaxia complicațiilor materne, cu punct de plecare corioamniotita.

Minuirea ocitocitelor în rezolvarea travaliilor cu ruptură prematură de membrane trebuie făcută diferențiat pentru a evita complicațiile materne și fetale secundare supradozării, în cadrul cărora sînt foarte bine cunoscute sindromul intoxicației cu apă, suferința fetală, moartea intrauterină a fătului, tulburările de retracție uterină și, cu mare probabilitate, o parte din complicațiile emboligene pulmonare.

Rolul și mecanismul de acțiune a mijloacelor stimulatoare nespecifice, cum ar fi estrogenii, oleul de ricin, calciul sînt încă discutabile, ele fiind admise actualmente, ca elemente sensibilizante, de aceea atunci cînd sînt folosite este bine să fie utilizate în cursul primelor 3—4 ore.

Declanșarea și întreținerea travaliului, prin mijloace de stimulare mecanică, de tip laminarii, methryurinter trebuie făcută cu mare prudență dată fiind suprainfecția produsă de introducerea lor, precum și complicațiile mecanice și obstetricale antrenate de acestea.

Trebuie să acordăm o mare atenție prudenței în folosirea methriurinter-ului, mai ales la cazurile cu vicii de prezentație și la marile multipare, unde este preferabil să se evite, pe cît posibil, folosirea stimulării mecanice, date fiind riscurile asociate acestora (în special riscul de ruptură uterină).

Evitarea complicațiilor legate de stimularea medicamentoasă sau mecanică presupune stabilirea unui bilanț clinic și obstetrical corect preoperator, efectuarea unui minim de investigații bacteriologice, hematologice, urinare, imunologice.

O radiografie de sarcină făcută înainte de instituirea unor măsuri susținute de declanșare a travaliului, mai ales la marile multipare sau la cazurile cu diferite aspecte de patologie obstetricală, permite evitarea complicațiilor legate de vicii de prezentație majore sau minore, precum și depistarea malformațiilor majore, în special a celor de pol cefalic.

În Clinica Polizu, D. Alessandrescu preconizează ca în toate cazurile ce nu răspund la încercările de stimulare a travaliului primele 12 ore, să se efectueze o radiografie de sarcină, mai ales cînd evaluarea corectă a prezentației este dificil de făcut clinic (în special la sarcinile din trim. II și începutul trim. III), evitîndu-se o serie de complicații ce pot ține în mare parte de o patologie de prezentație.

Ruptura prematură de membrane, așa cum reiese din prezentarea făcută, continuă să suscite numeroase discuții privind conduita optimă de adoptat. Partizanii conduitei conservatoare, mai ales în cazul sarcinilor sub 36 de săptămîni, aduc ca argument principal avantajele fetale oferite de continuarea procesului de creștere intrauterină, în timp ce adepții conduitei active susțin oportunitatea acesteia prin prevenirea riscurilor complicațiilor infecțioase, materne și fetale.

Obiectivul fundamental al unei asistențe obstetricale științifice constă în a reduce la maximum morbiditatea și mortalitatea maternă-fetală, de aceea, atingerea acestui obiectiv presupune adoptarea unei conduite corespunzătoare. În cadrul acestei conduite o atitudine de dirijare activă și susținută a declanșării nașterii și a rezol-

Scanned with OKEN Scanner

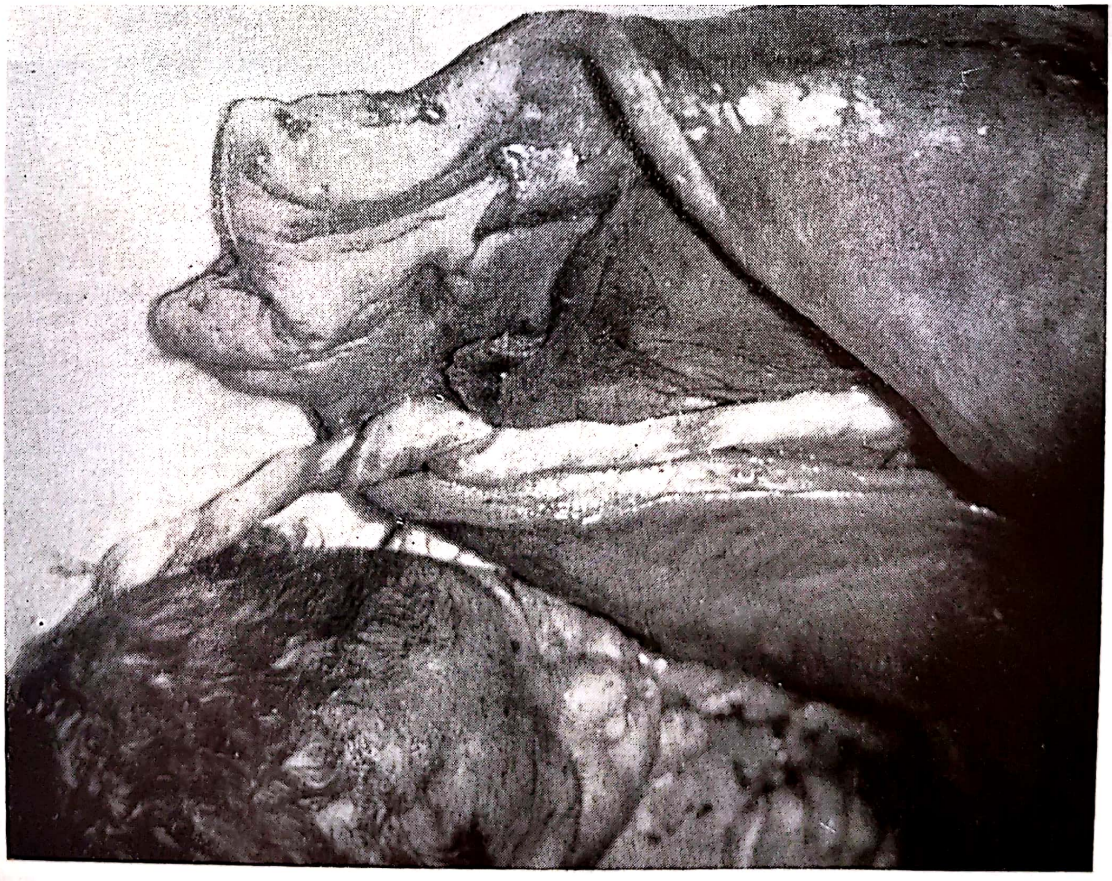
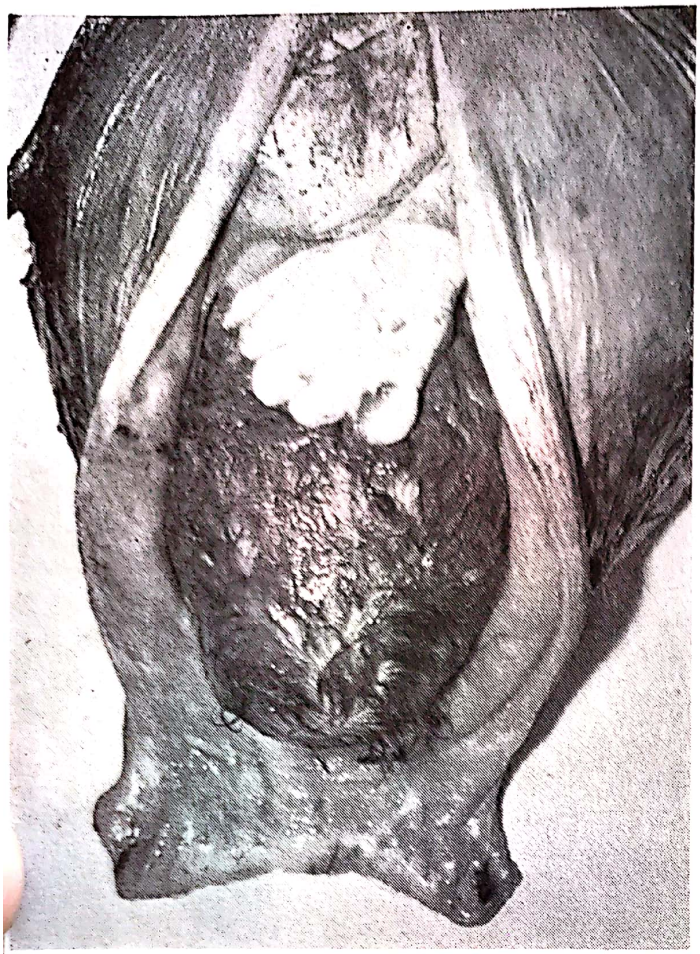


*Fig. 64* *A-a-b* — Infiltrat și microabcese miometriale la un caz cu infecție amniotică după 72 de ore de la ruptura prematură de membrane (colecția clinicii Polizu).

Scanned with OKEN Scanner



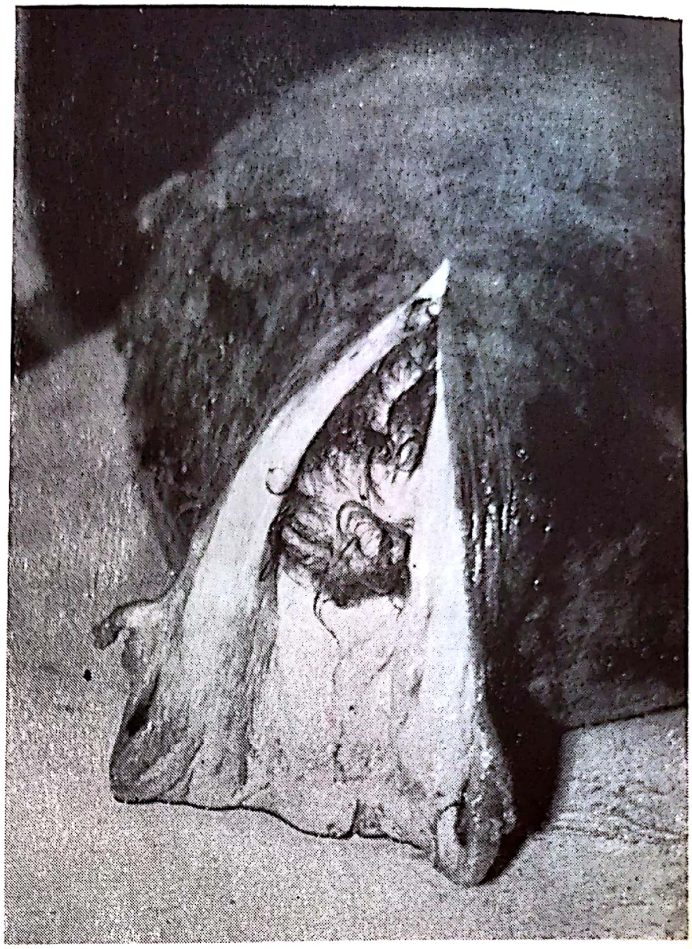
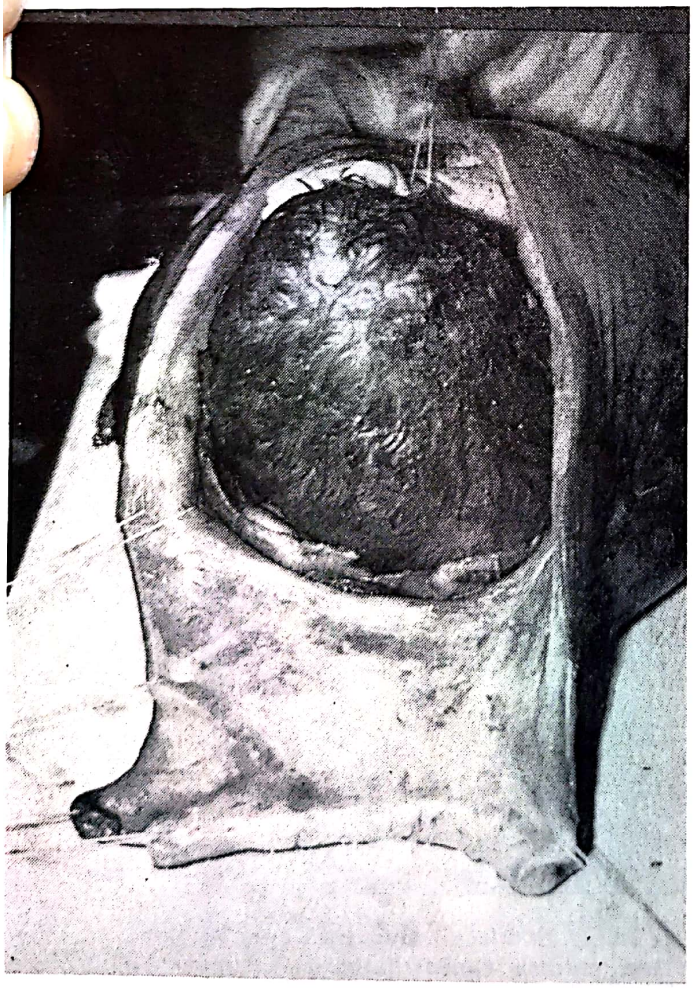


*Fig. 64 A-c-d* — Același aspect cu fătul *in situ*.



*Fg. 64 A-e* — Diafragm cervico-segmentar în cadrul distociei de declanșare pe infecție amniotică determinată probabil de distocie de acomodare a craniului la strîmtoarea superioară, la care se asociază modificările vasculo-capilare și tisulare secundare infecției și stazei (colecția clinicii Polizu).

Scanned with OKEN Scanner

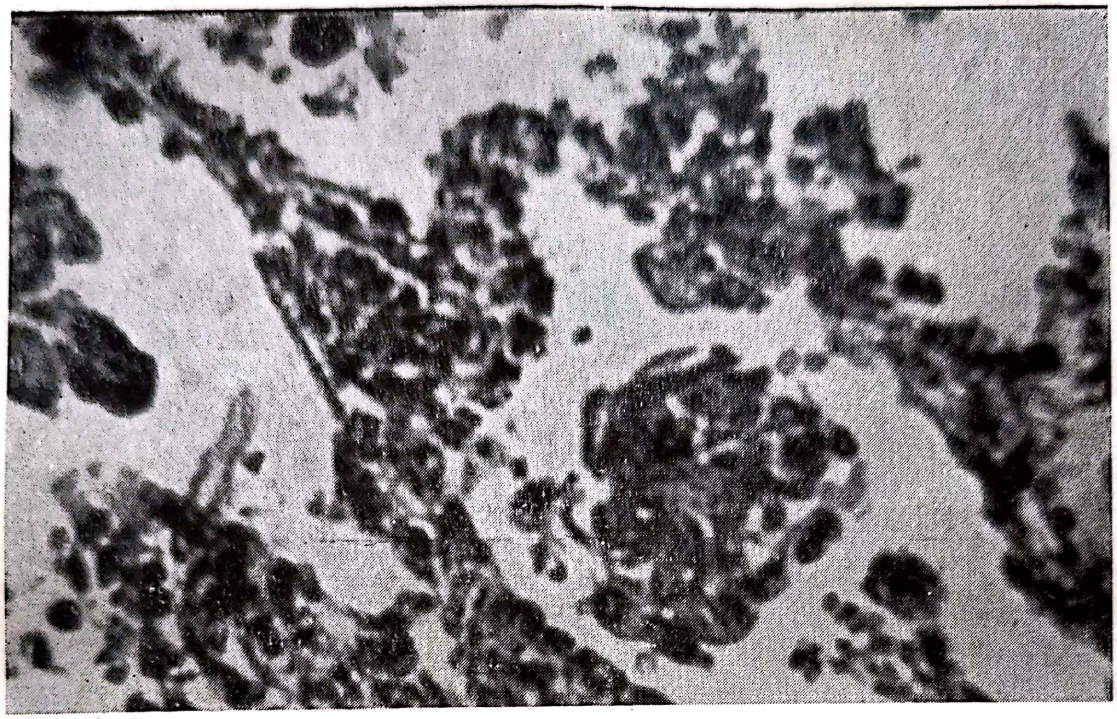


Fig. 64 B (a)

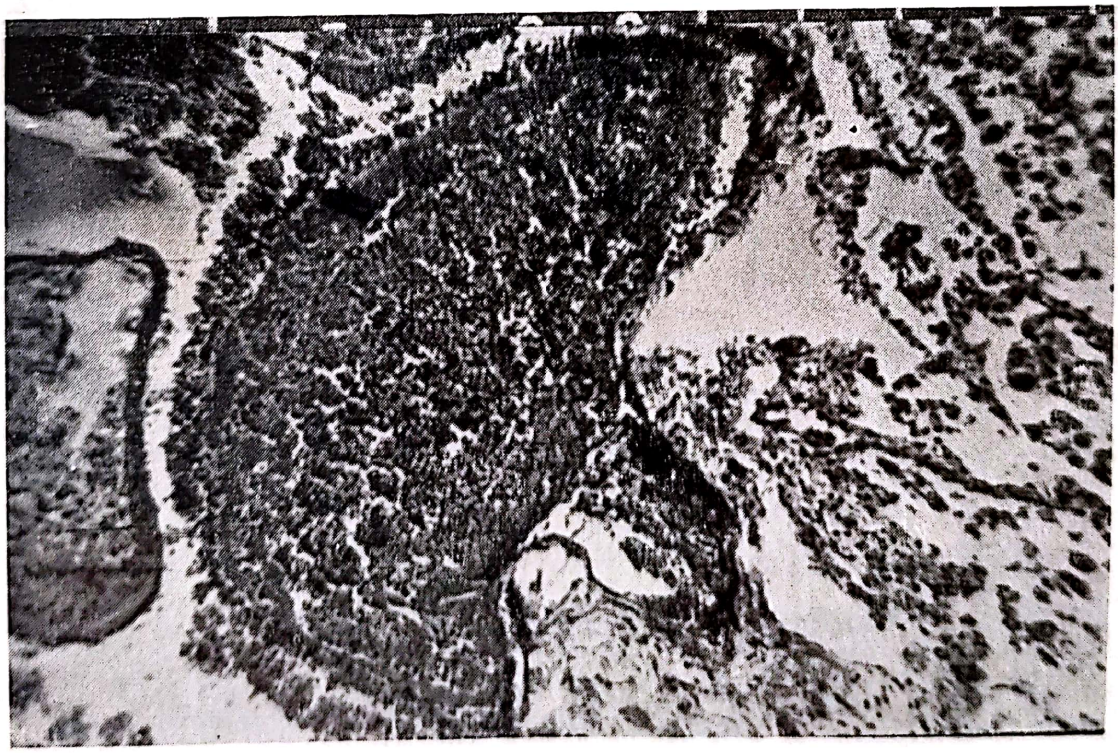


Fig. 64 B (b)

Scanned with OKEN Scanner

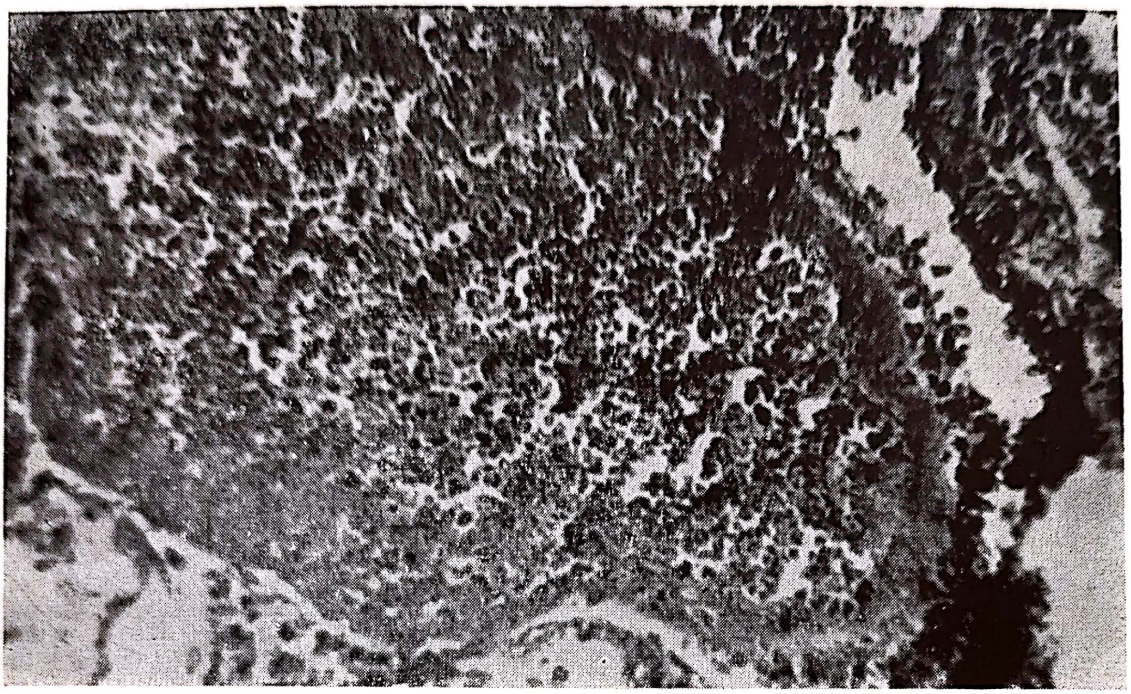


*Fig. 64 B (c)*

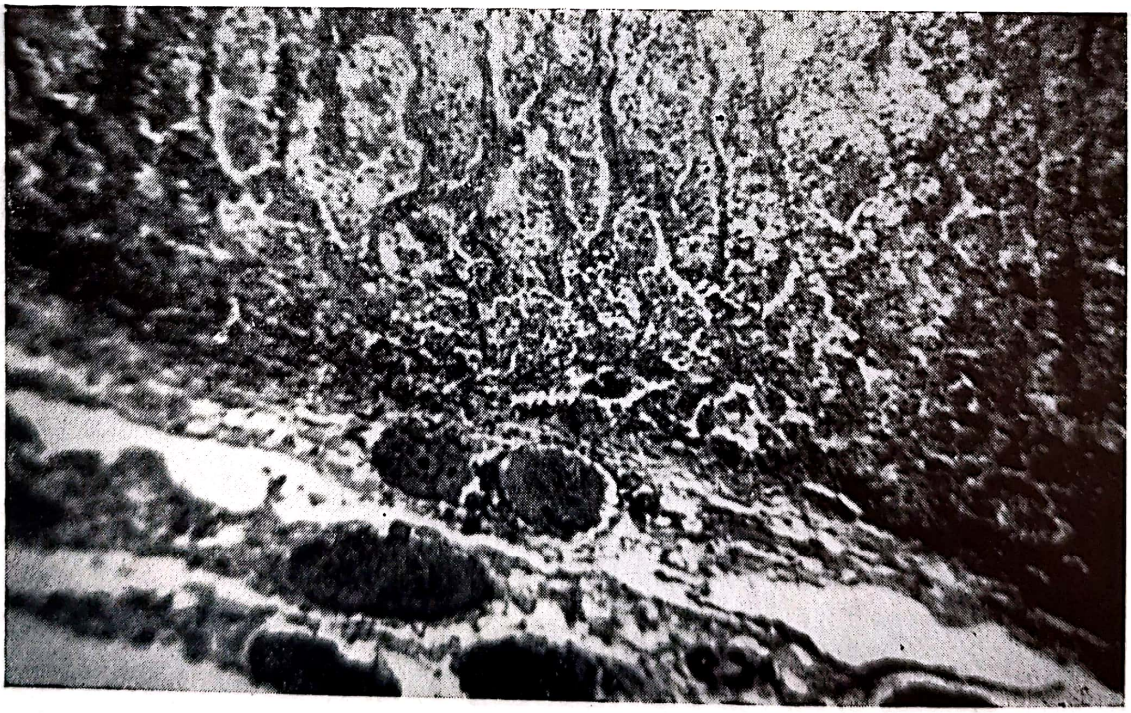


*Fig. 64 B (d)*

Scanned with OKEN Scanner

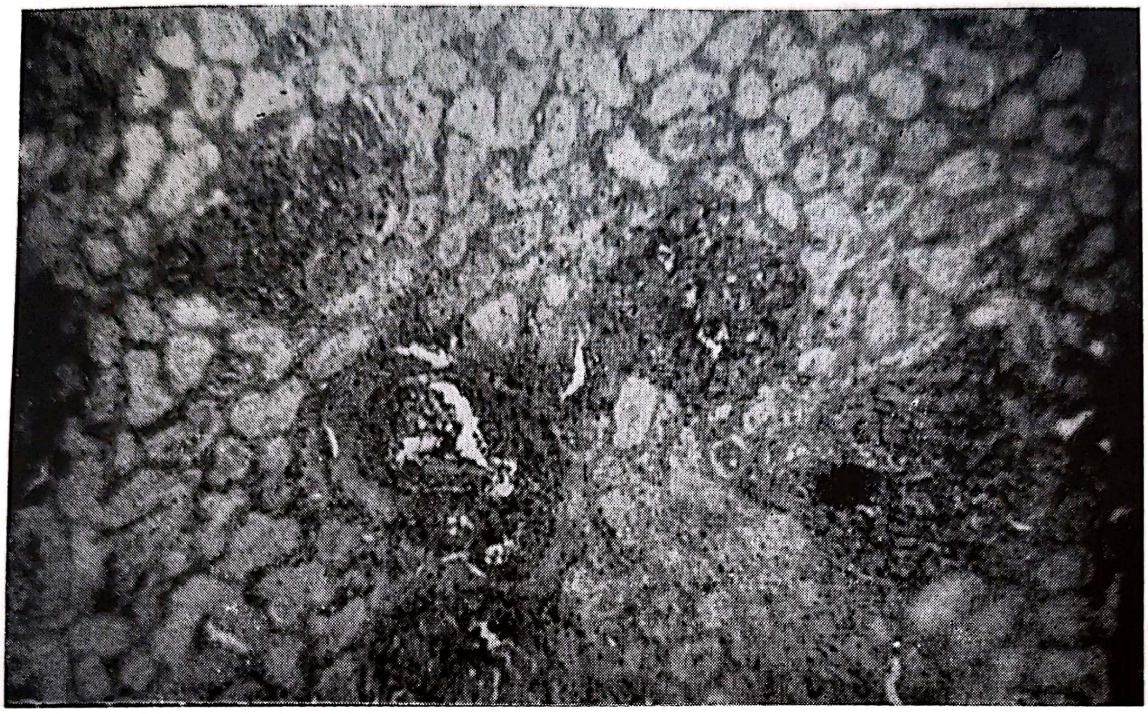


*Fig. 64 B (e)*

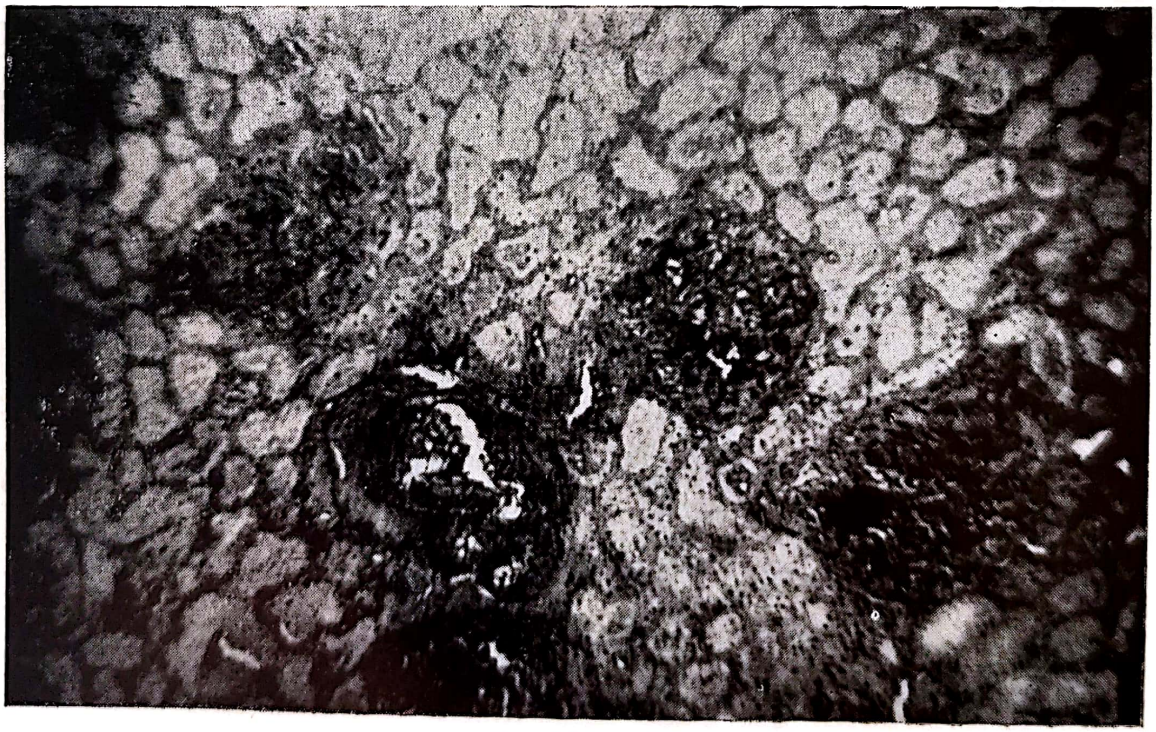


*Fig. 64 B (f)*

Scanned with OKEN Scanner

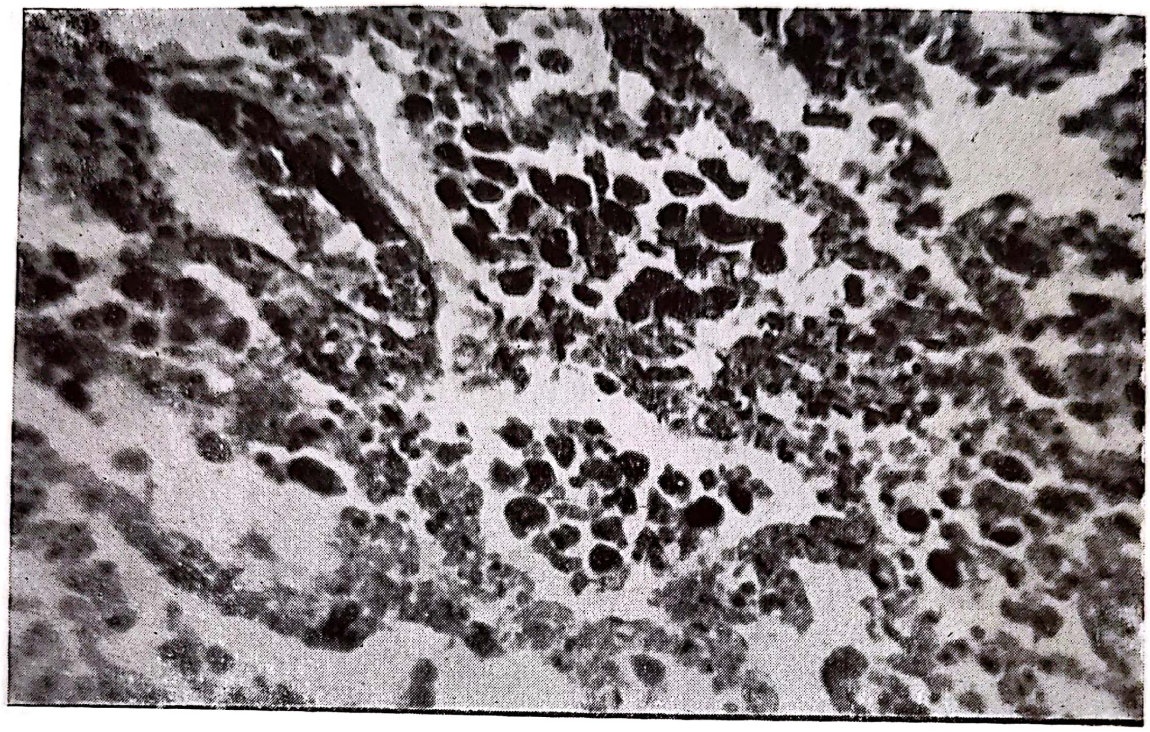


*Fig. 64 B (g)*

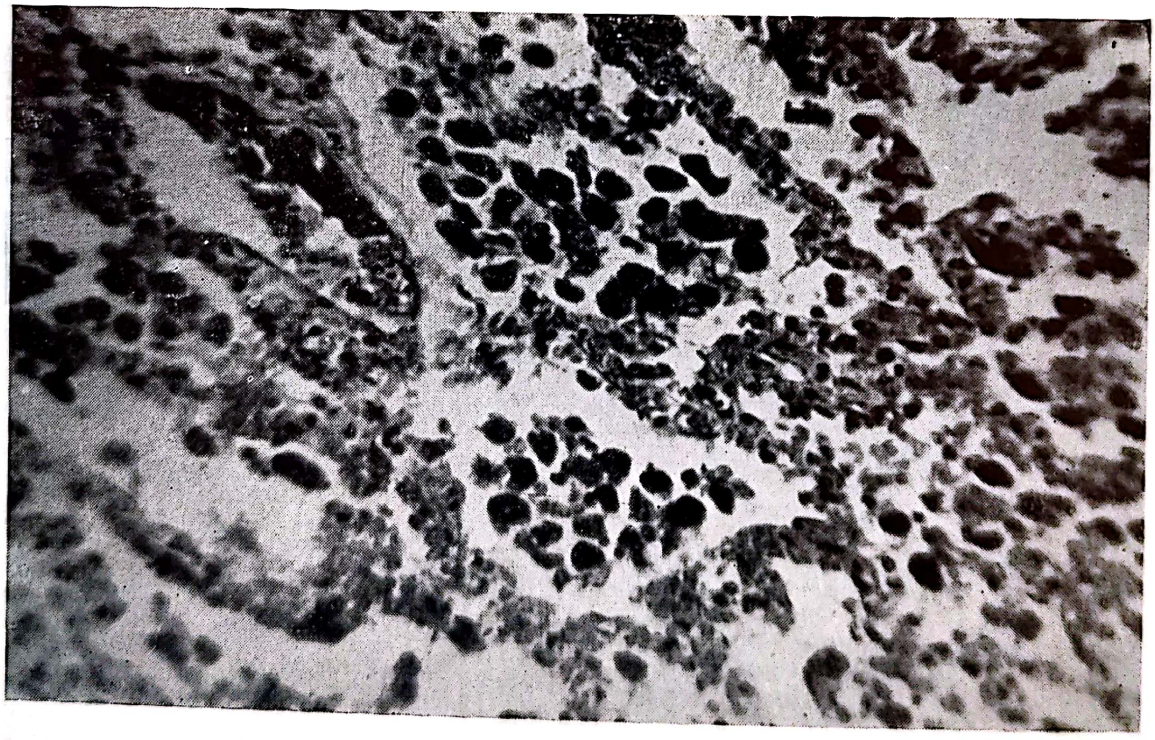


*Fig. 64 B (h)*

*Fig. 64 B — a, b, c, d, e, f, g, h* — Aspecte microscopice în infecțiile corioamniotice (endometrită, miometrită, microabcese, leziuni necrotice) (colecția clinicii Polizu).

Scanned with OKEN Scanner

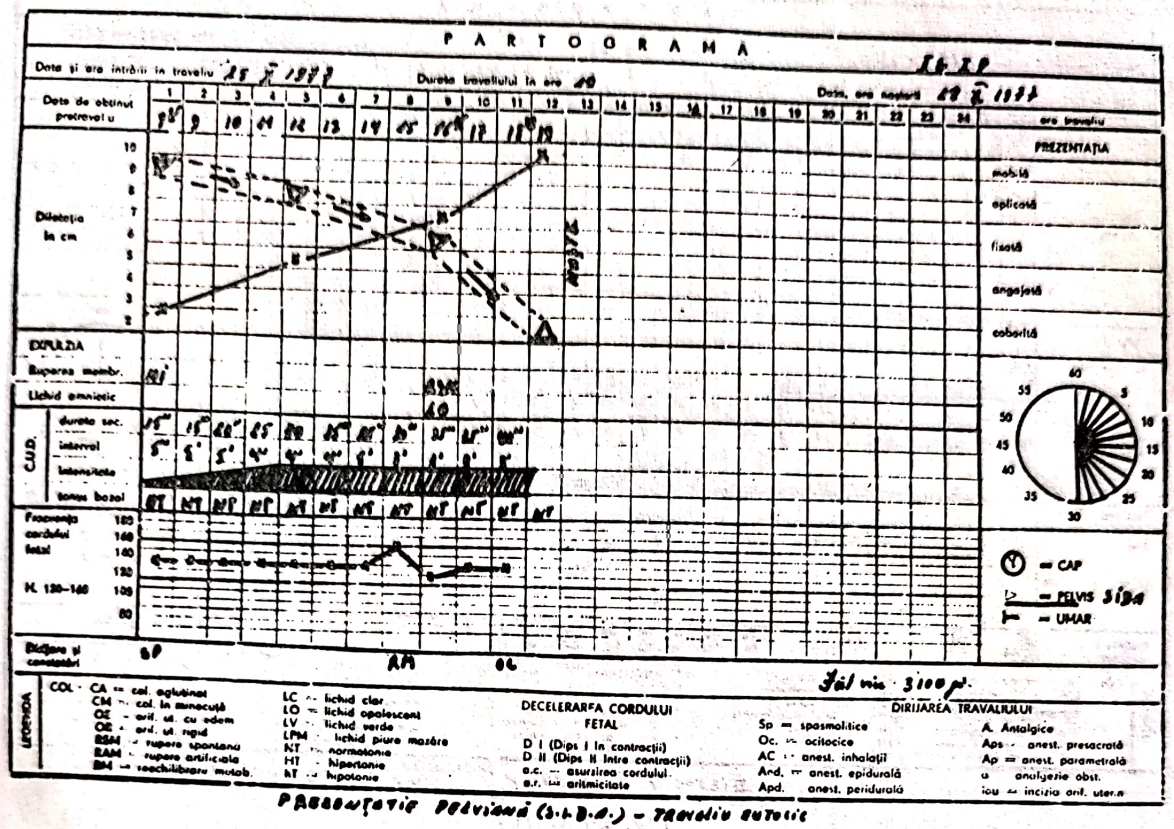



Fig. 64 C (a)

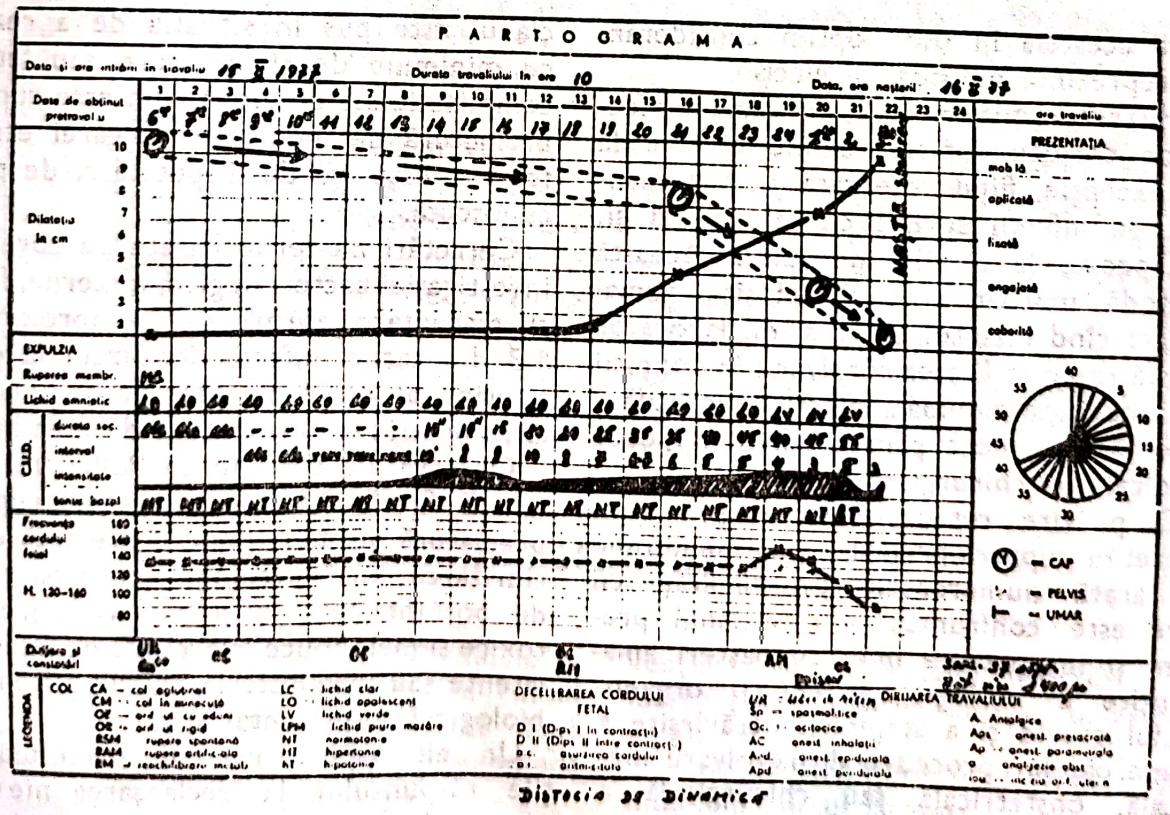



Fig. 64 C (b)

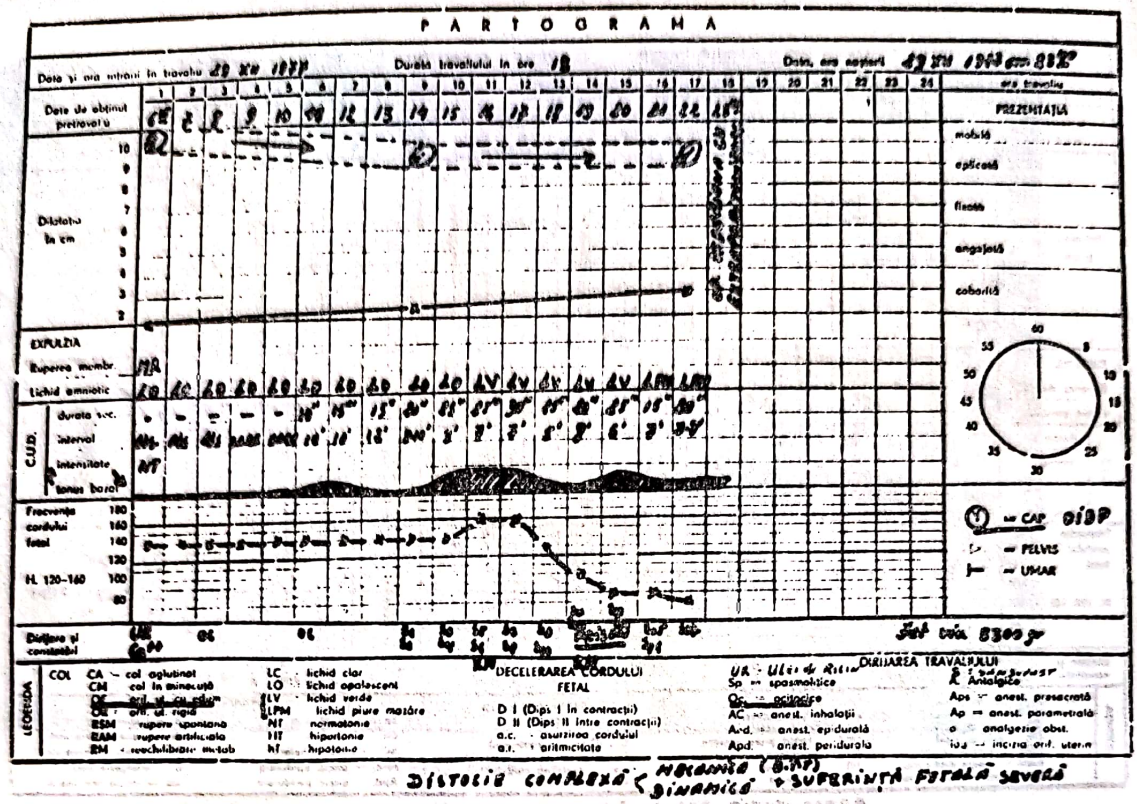



*Fig. 64 C (c)*

*Fig. 64 C.* — Aspecte partografice comparative (colecția clinicii Polizu).

*a*-Travaliu eutocic în prezentație pelviană; *b*-travaliu cu distocie dinamică; *c*-travaliu cu distocie complexă.

vării acesteia în timp optim considerăm că reprezintă metoda de elecție.

Histerectomia în bloc, în cadrul infecțiilor corioamniotice, rămîne o metodă de excepție, fiind rezervată pentru cazurile de infecții severe cu feți morți și, în special, la marile multipare. Această metodă mutilantă va fi folosită numai atunci cînd bilanțul clinic și de laborator atestă imposibilitatea rezolvării în condiții de securitate minimă a infecției supraadăugate fătului mort prin celelalte mijloace medicale și chirurgicale.

O privire retrospectivă asupra conduitei în ruptura prematură de membrane ne arată numeroasele eventualități cu care este confruntat obstetricianul precum și importanța unei cunoașteri amănunțite a biologiei și clinicii organismului gravid și a stăpînirii desăvîrșite a numeroaselor procedee de rezolvare medicală, obstetricală sau chirurgicală a nașterii, cu atît mai mult cu cît obstetricianul este pus în situația de a rezolva cu minimum de risc matern sau fetal o complicație așa de gravă cum este ruptura prematură de membrane a cărei etiopatogenie este așa de disputată și de puțin cunoscută.

Cercetări moderne bazate pe corelarea investigației bacteriologice, materne, fetale și placentare afirmă că în aproximativ 1/3 din cazuri infecția localizată la polul inferior al oului ar reprezenta una din cauzele rupturii premature de membrane.

Observațiile din Clinica Polizu ne permit să afirmăm că, în multe cazuri, ruptura prematură de membrane reprezintă exteriorizarea unei patologii infecțioase atît de pol inferior cît și a unor agresiuni toxice și metabolice exercitate de infecțiile latente sau manifeste la nivelul sistemului biologic feto-placentar.

Un alt aspect privind particularitățile răspunsului la declanșarea medicamentoasă sau la stimularea mecanică a

travaliului, în ruptura prematură de membrane asociată cu infecţie amniotică fie chiar în formă latentă, constă în creşterea mare a frecvenţei travaliilor diskinetice, caracterizate prin manifestări de tip hipokinetic, hipoton, mai rar hiperton, hiperkinetic sau diverse alte intricări. O analiză a unui lot de 150 de cazuri de travalii cu ruptură prematură de membrane, între 12—16 ore premergător declanşării travaliului, efectuat în Clinica Polizu, ne-a evidenţiat o incidenţă de 29,5% a complicaţiilor diskinetice. Acestea au fost reflectate prin particularităţile evoluţiei cervicogramei, caracterizată prin prelungirea atît a perioadei de latenţă, cît şi a fazei active. Aceste date coincid cu cele publicate de Friedman şi colab.

Studiile publicate în literatură dau o incidenţă a travaliului disfuncţional cuprinsă între 20 şi 70%, cu o frecvenţă maximă pentru primipare.

Analiza observaţiilor efectuate în Clinica Polizu şi corelarea cu datele publicate în literatura de specialitate ne arată, de asemenea, o prelungire a perioadei de expulzie şi o creştere a incidenţei intervenţiilor obstetricale.

Cercetarea cu ajutorul scorului Apgar şi a metodei Astrup a comportamentului nounăscutului provenit din sarcini cu ruptură prematură de membrane evidenţiază o creştere de 2—3 ori, în funcţie de vîrsta sarcinii, durata travaliului cu membrane rupte, metodele folosite în declanşare, patologia obstetricală supraadăugată etc., a incidenţei cazurilor cu scor Apgar cuprins între 7 şi 6 şi un procent de aproximativ 50% mai crescut a scorurilor Apgar sub 5.

Consecinţele fetale sînt evidenţiate în afară de scorul Apgar şi de biochimia fetală de creşterea mortalităţii intra- şi postnatale, ce poate atinge cifre de 2—6 ori peste valorile normale.

În concluzie, ruptura prematură de membrane complicată de corioamniotită reprezintă sursa a numeroase complicaţii materne şi fetale ce stau la baza creşterii semnificative a mortalităţii şi morbidităţii. Cunoaşterea repercusiunilor materno-fetale ale rupturii premature de membrane şi a infecţiei legată de acesta impune adoptarea unei conduite active menite să preîntîmpine apariţia tuturor complicaţiilor posibile.

Consultaţia prenatală judicios condusă reprezintă un factor important în prevenirea incidenţei rupturii premature de membrane. Corectarea la timp a tuturor aspectelor patologice genitale şi extragenitale previne în cele mai multe cazuri ruptura prematură de membrană, naşterea prematură şi moartea intrauterină a produsului de concepţie.

Cercetări bacteriologice ale şcolii obstetricale din Haifa pe feţi morţi au arătat că în aproximativ 1/3 din cazuri factorul infecţios joacă un rol important în moartea intrauterină a produsului de concepţie.

Evitarea tuşeelor repetate, a explorărilor inutile şi prudenţa faţă de amniocenteză reprezintă, de asemenea, măsuri profilactice de mare eficienţă în cursul travaliului.

## 4. Endometrita puerperală

**Definiţie.** Patologia infecţioasă endometrială apărută în cursul travaliului şi lăuziei, exteriorizată după primele 24—48 de ore prin fenomene de ordin septic, local şi general.

**Generalităţi.** Precizarea corectă a frecvenţei acestei patologii infecţioase este foarte greu de făcut datorită următorilor factori:

— particularităţilor reactive ale organismului în cursul lăuziei;

— particularităţile agentului etiologic;

— lipsa de răsunet sistemic a infecțiilor ușoare și medii.

Aceste particularități stau la baza aspectelor numeroase pe care le poate îmbrăca exteriorizarea clinică a patologiei septice endometriale.

În literatură se obișnuiește a se defini drept endometrită puerperală infecția apărută în cursul puerperiului și exteriorizată prin febră peste 38° minimum 2 zile în cursul primelor 10 zile ale lăuziei. În ceea ce privește manifestările locale, elementul caracteristic este reprezentat de modificarea aspectului lohiilor, subinvoluția uterină, durerile spontane și la presiune la nivelul hipogastrului, predominant în zona coarnelor uterine. Nu se includ în infecțiile endometriale stările febrile din primele 24 de ore ale lăuziei, deoarece ele sînt considerate ca avînd mecanism etiologic neinfecțios, ce ține de deshidratare, modificări metabolice secundare travaliului, infuziei materne de proteine fetale mai ales în perioada placentară.

Stările febrile cu debut în cursul parturiției generate de o corioamniotită și cu evoluție de minimum 48 de ore *post-partum* fac excepție de la regula clasică de încadrare în categoria endometritei puerperale. În aceste situații endometrita puerperală reprezintă o continuare a procesului septic debutat *intra partum*. Clasic se consideră că endometrita puerperală reprezintă complicația celei de a 3-a zi a lăuziei. Practica dovedește că stabilirea unor parametri precișI de încadrare nosologică este foarte dificilă deoarece sînt cazuri cînd procesul poate apărea mult mai tardiv sau după intervalul de 24 de ore de la terminarea nașterii.

Un alt element de mare importanță practică constă în discordanța dintre manifestările de la poarta de intrare și simptomatologia generală. Această discrepanță se exteriorizează prin prezența elementelor de complicație septică (lohii modificate, fetide, maronii, uter subinvoluat și chiar dureri hipogastrice cu iradieri diverse) la poarta de intrare, fără răspuns termic sau leucocitar sistemic. Reacțiile de răspuns ale organismului apar și mai estompate în cadrul patologiei infecțioase endometriale dezvoltată sub terapia antibiotică, administrată în scopul realizării unei profilaxii a eventualelor infecții determinate de explorări endouterine, manopere terapeutice sau vicii de dirijare a travaliului.

În concluzie, din punct de vedere practic este bine ca în cadrul patologiei septice a mucoasei uterine, apărută în cursul lăuziei și denumită generic « endometrită puerperală », să fie incluse totalitatea manifestărilor locale și generale probate a ține de inocularea bacteriană endometrială, cu dezvoltarea unui proces inflamator infecțios care, clinic și evolutiv pare a se menține cantonat în limitele organului contaminat.

**Epidemiologie.** Incidența statistică diferă de la o etapă de cercetare la alta, de la o unitate materno infantilă la alta, în funcție de particularitățile funcționale ale respectivelor unități, eșantionul de populație studiat, extensia terapiei cu antibiotice, particularitățile dirijării travaliului, criteriile de încadrare a cazuisticii. Aceasta derivă din studiul comparativ al diferitelor statistici privind incidența mortalității și morbidității materne determinate de patologia septică. În trecut, morbiditatea prin infecții endometriale reprezenta aproximativ 45—50% din morbiditatea obstetricală. Înainte de introducerea antibioticelor, decesele materne prin complicații septice erau în jur de 150—200 la 100 mii nașteri, dintre care peste 75% erau determinate de infecții epidemice de etiologie streptococică (streptococ beta hemolitic din grupa A). Odată cu introducerea penicilinei și diferitelor asociații antibiotice, frecvența infecțiilor streptococice a scăzut vertiginos, astfel că Sweet și Ledger în 1973, pe un studiu

Scanned with OKEN Scanner

de 6 000 naşteri, găsesc 8 cazuri de infecţii puerperale cu streptococ beta-hemolitic. După introducerea antibioticelor cifrele de morbiditate au scăzut considerabil ajungîndu-se la valori cuprinse între 3—10% din totalul naşterilor. În medie, analiza pe eşantioane reprezentative cum ar fi statisticile lui Humphrey din 1972, Timonen şi colab. din 1967, Wooden şi colab., din 1965 dau o incidenţă de 4—5% morbiditate infecţioasă din care patologie endometrică puerperală 35—50%.

**Etiopatogenie.** Factorii care duc la apariţia acestor complicaţii sînt reprezentaţi de:

— colonizarea bacteriană vaginală;
— travaliile prelungite laborioase;
— ruptura prematură de membrane;
— traumatismele obstetricale;
— anemia preexistentă sau secundară parturiţiei;
— patologia carenţială;
— patologia metabolică (diabet);
— infecţiile latente preexistente, exacerbate în lăuzie;
— explorările repetate endovaginale, în cursul evoluţiei travaliului;
— monitorizarea pe cale endovaginală a travaliului (ECG fetală cu electrod cranian);
— operaţia cezariană efectuată după scurgerea unui interval mai mare de 12 ore de la ruptura membranelor.

Dintre aceşti factori trei au o importanţă deosebită:

a) *Ruptura prematură de membrane* joacă un rol major în etiologia infecţiilor puerperale şi implicit a endometritei. Aceasta rezultă dintr-o serie de statistici care analizează incidenţa morbidităţii infecţioase materno-fetale în cadrul travaliilor cu ruptură prematură de membrane, în funcţie de vîrsta gestaţională, durata travaliului cu membrane rupte, administrarea profilactică de antibiotice, modul de terminare a naşterii etc. Breese în 1961 pe un studiu statistic eşalonat pe 10 ani privind ruptura spontană prematură de membrane arată că în 515 cazuri, cuprinzînd sarcini în lunile VII—VIII, cu feţi între 1 000—2 500 g, durata fazei latente a travaliului a fost de peste 48 de ore în 50% din cazuri şi de peste 7 zile în 24% din cazuri, în timp ce la grupa de greutate între 1 500—2 500 g cu ruptură prematură de membrane, faza de latenţă mai mare de 48 de ore a fost întîlnită în 27,7% şi sub 24 de ore în 12,5%. Morbiditatea maternă generală a fost de 1,8% în timp ce în cazurile cu o fază latentă sub 48 de ore aceasta a atins 7,3% pentru ca peste 48 de ore să depăşească 8,3%. În cazurile în care travaliul nu s-a declanşat în primele 24 de ore de la ruptura membranelor, autorul a instituit tratament antibiotic profilactic, constînd din asociere penicilină-streptomicină, fără a putea trage concluzia unei îmbunătăţiri a indicilor de morbiditate.

Rezultatele raportate de Russell şi Anderson în 1962 privind scăderea incidenţei amniotitei şi endometritei puerperale în toate cazurile cu vîrstă gestaţională peste 36 de săptămîni, la care prin mijloace de declanşare şi menţinere a unui travaliu activ naşterea a fost rezolvată în primele 24—36 de ore de la ruptura prematură a membranelor, indică o scădere apreciabilă a morbidităţii şi mortalităţii materne şi neonatale. Febra apărută în cursul travaliului în cazurile cu ruptură prematură de membrane este corelată cu o creştere a incidenţei amniotitelor de la 4—5% la peste 28% la parturientele la care durata travaliului cu membrane rupte depăşea 24 de ore.

Un studiu extensiv efectuat în 1970 de Gunn şi colab., pe baza experienţei acumulate în decurs de 10 ani la UCLA, cu cercetarea extensivă a literaturii, arată o frecvenţă a amniotitei de 9,1% în cazurile de ruptură prematură de membrane cu terminarea travaliului în primele 24 de ore şi o creştere pînă la 26,4% în cazul depăşirii intervalului de 24 de ore. Acelaşi autor arată o predominanţă a

Scanned with OKEN Scanner

incidenței corioamniotitelor în cazul prelungirii intervalului de membrane rupte la sarcinile cu vîrstă gestațională sub 36 săptămîni.

Acest studiu statistic l-a permis lui Gunn să tragă concluzia că la vîrsta gestațională de 24—36 de săptămîni amniotita este prezentă în 24% din cazuri, față de 16% pe lotul global cercetat.

O serie de studii efectuate de Sachs și Baker, Lebhertz și Hellman, Charles și Klein privind incidența endometritei după ruptura prematură de membrane, chiar în cazul folosirii profilactice a antibioticelor, arată că intervalul optim de prevenire a complicațiilor infecțioase materno-fetale este de 24 de ore.

Aceste studii complexe stau la baza conceptului potrivit căruia orice ruptură prematură de membrane, indiferent de vîrsta gestațională, impune instituirea unor măsuri energice și susținute de rezolvare a nașterii în primele 24 de ore. Această afirmație apare fundamentată și din cercetarea incidenței complicațiilor endometriale efectuată în Clinica Polizu pe 2 loturi comparative:

— un lot de 457 cazuri cu ruptură prematură de membrane studiat în intervalul 1964—1966, cu adoptarea conduitei de expectativă și de tratament antispastic și sedativ în cadrul sarcinilor sub 36 de săptămîni în care frecvența corioamniotitelor a fost de 25,2% atunci cînd durata evoluției sarcinii cu membrane rupte a depășit 3 zile, iar complicațiile endometriale au reprezentat 12,7%;

— al doilea lot a cuprins 352 de cazuri studiate în perioada 1972—1975 cînd principiile terapeutice au fost radical modificate față de etapa anterioară, conduita constînd în declanșare precoce și susținerea acestei declanșări, cu rezolvarea nașterii în primele 24 de ore, de la ruperea membranelor, ori de cîte ori a fost posibil. În cazurile ce nu au răspuns la declanșare, în funcție de vîrsta sarcinii, statusul obstetrical, prezentație, patologie obstetricală preexistentă, s-a luat în considerare oportunitatea rezolvării chirurgicale sau reevaluarea mijloacelor de stimulare medicamentoasă și mecanică. Incidența amniotitei în această perioadă a fost de 11,5% iar complicațiile endometriale de 6,2%*. Cele două studii comparative permit formarea unei imagini corespunzătoare privind corelația dintre ruptura prematură de membrane, atitudinea adoptată și incidența complicațiilor infecțioase endometriale.

Aprecierea acurateței celor două studii este foarte dificilă deoarece, odată cu extensia terapiei cu antibiotice, flora de colonizare microbiană de la nivelul clinicii s-a modificat, de asemenea echilibrul biologic dintre noua floră, în general rezistentă la antibiotice, și organismul a suferit modificări importante.

În ultimii ani, cercetările lui Yoon și colab. și Richardson și colab. (publicate în 1973—1974) cu privire la corelația dintre ruptura prematură de membrane și testele de maturitate pulmonară fetală, corelate cu frecvența complicațiilor pulmonare înglobate în categoria sindromului de detresă respiratorie pun în discuție oportunitatea și justificarea conduitei active adoptată în cazurile de ruptură prematură de membrane cînd vîrsta gestațională este sub 36 de săptămîni. Yoon și Harper și Richardson și colab. arată o scădere a incidenței sindromului de detresă respiratorie în cazul sarcinilor sub 36 de săptămîni cînd durata travaliului cu membrane rupte a depășit 24 de ore. Richardson și colab. studiind raportul lecitină-sfingomielină arată o îmbunătățire a acestuia în sensul accelerării maturației pulmonare după 24 de ore de membrane rupte.

Studiile menționate nu precizează însă dacă fenomenele de maturație pulmonară sînt corelate direct cu ruptura prematură

---

* Aceste date provin din studiile efectuate de *V. Vasiliu, H. Ciortoloman, E. Bulandra* și *I. Dumitru.*

Scanned with OKEN Scanner

de membrane sau cu alți factori sau dacă intervalul de 24 de ore reprezintă timpul optim de îmbunătățire a proceselor de adaptabilitate a plămînului la viața extrauterină, cu minimum de risc infecțios materno-fetal.

b) *Operația cezariană* reprezintă cauza cea mai importantă de morbiditate și mortalitate maternă prin complicații infecțioase. Aceasta este reflectată în special de studiile întreprinse de Sweet și Ledger în 1973, care raportează o creștere a frecvenței endometritei după cezariană de 7 ori în comparație cu cifrele întîlnite în nașterea spontană. Cezariana sub protecție profilactică de antibiotice, așa cum rezultă din studiile lui Barker și Miller, se poate complica cu infecție endometrială într-o proporție de 51—64%. Analiza indicelui de deces matern efectuată în statul Michigan arată că jumătate din cazuri sînt determinate de infecții endometriale după cezariană. Deci mortalitatea prin complicații infecțioase după operația cezariană reprezintă aproape 50% din totalul mortalității prin patologie septică puerperală. Creșterea marcată a frecvenței endometritei puerperale după operația cezariană se poate explica prin manevrele intrauterine, materialul de sutură, patologia de hemostază, infecția plăgii de histerectomie.

c) *Travaliul prelungit, explorările endouterine, monitorizarea endouterină* reprezintă condiții favorizante pentru creșterea incidenței endometritei. Influența exercitată de travaliul prelungit este evaluată diferit datorită limitelor folosite de diverși autori pentru definirea noțiunii de travaliu normal și prelungit. Dacă pentru un travaliu ce depășește 10—12 ore, ajungînd pînă la 18—20 de ore, incidența endometritei este puțin semnificativă statistic așa cum arată și Fara și colab., Humphrey și colab., în schimb depășirea a 24 de ore crește vertiginos incidența endometritei, care peste 30 de ore de travaliu, așa cum arată Lebherz se dublează. Corelația frecvenței endometritei cu durata travaliului este mult mai elocventă atunci cînd se asociază o ruptură precoce de membrane. Explorările endouterine ca extracția manuală de placentă, controlul manual al cavității uterine, mai ales în cadrul travaliilor cu membrane rupte de peste 20 de ore, determină creșterea riscului de apariție a endometritei puerperale. Din succinta prezentare a celor trei circumstanțe etiologice fundamentale ce stau la baza creșterii incidenței endometritei se conturează importanța respectării tuturor normelor de conducere științifică a travaliului și a principiilor igieno-antiepidemice specifice fiecărei maternități.

**Patogenie.** Cunoștințele de fiziopatologie privind complexitatea mecanismelor de apărare antiinfecțioasă la nivelul porții de intrare genitală, corelate cu bogăția și varietatea colonizării microbiene reprezintă premizele fundamentale în înțelegerea acțiunii factorilor etiologici ce stau la baza proceselor septice endometriale.

Agresiunea infecțioasă la poarta de intrare genitală trebuie corelată cu patologia preexistentă sau evidențiată de sarcină (de tip hematologic, carențial, metabolic etc.) care tulbură funcționalitatea mecanismelor de apărare antiinfecțioasă.

Plaga de decolare placentară, modificările vasculo-hemodinamice, utero-pelvice, colonizarea rapidă a cavității uterine de flora vaginală reprezintă factorii esențiali ai endometritei. Inocularea septică se realizează în majoritatea cazurilor prin ascendența florei de colonizare normală. Flora exogenă antrenată prin mîinile operatorului, instrumentar, cavitatea nazală (transmisia prin contact și aeriană) în cadrul unui bloc obstetrical cu funcționalitate igienico-epidemică corectă joacă un rol minim.

Prelungirea intervalului de la ruptura de membrane pînă la terminarea travaliului, lipsa de corecție adecvată a anomaliilor de travaliu, leziunile produse în

Scanned with OKEN Scanner

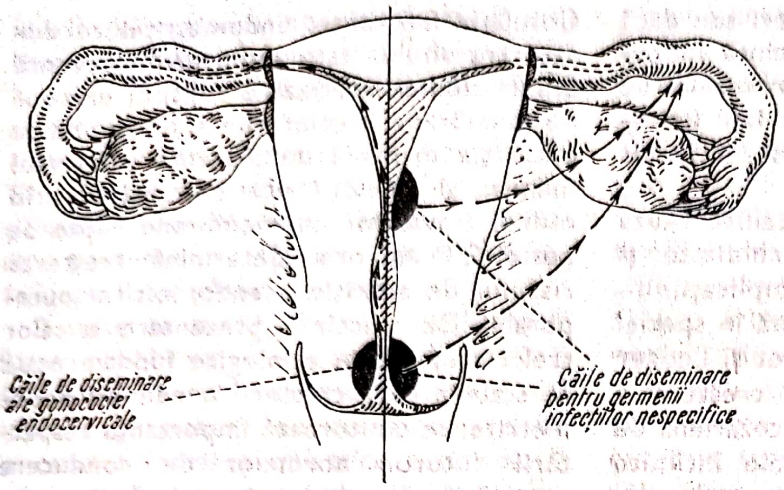



*Fig. 65 A.* — Căile de propagare și diseminare a infecțiilor gonococice și nespecifice.

cursul acestuia sînt factori de favorizare a inoculării septice.

Explorările repetate ale evoluției travaliului prin tușee vaginale care oricît de corect ar fi efectuate reprezintă o modalitate importantă de creștere a complicațiilor infecțioase.

Monitorizarea endouterină a fătului prin manipulările respective și prin introducerea sistemului de supraveghere antrenează contaminarea endo-cervico-uterină.

Intervențiile obstetricale dificile, în special aplicațiile de forceps făcute pe varietățile posterioare sau transverse antrenează după sine leziuni întinse ale părților moi de unde riscul de contaminare atît la poarta de intrare cît și ascendent.

Extracția manuală de placentă, controalele manuale efectuate chiar în cele mai riguroase condiții determină adeseori apariția unei endometrite.

În concluzie factorii etiopatogeni ce determină apariția endometritei puerperale sînt reprezentați prin totalitatea agresiunilor traumatice microbiene sau de altă natură care prin lezarea echilibrului biologic dintre procesele de cicatrizare și apărare antimicrobiană și procesele de agresiune septică creează premizele apariției însămînțării microbiene cu tot cortegiul simptomatic și lezional local și general.

**Microbiologie.** Spectrul bacteriologic al infecțiilor puerperale diferă de la o etapă de cercetare la alta, în funcție de particularitățile funcționale ale unității spitalicești, extensia terapiei cu antibiotice, tipurile de antibiotice folosite etc. Dacă pînă la introducerea penicilinei germenul predominant în infecțiile puerperale era reprezentat de streptococul betahemolitic din grupa A, odată cu extensia folosirii antibioticelor incidența acestuia a devenit minimă, locul lui fiind luat de stafilococii aurii germenii gramnegativi aerobi și germenii anaerobi. Cercetări bacteriologice ample efectuate la nivelul florei vaginale dintre care menționăm studiile lui Gorbach, Thadepalli și Ledger au arătat prezența în peste 70% din culturile cervicale prelevate de la femei sănătoase, a germenilor anaerobi reprezentați prin *Bacteroides*, peptostreptococi și clostridii. Creșterea incidenței infecțiilor cu bacili gramnegativi a fost consemnată după 1960, odată cu introducerea și generalizarea folosirii în practică a aminoglicozidelor. Explorări complexe bacteriologice cu cercetarea concomitentă a bacteriilor aero- și anaerobe au demonstrat că majoritatea infecțiilor obstetricale au la bază un determinism polimicrobian, cu asociere în proporții diferite a germenilor anaerobi și aerobi.

Scanned with OKEN Scanner

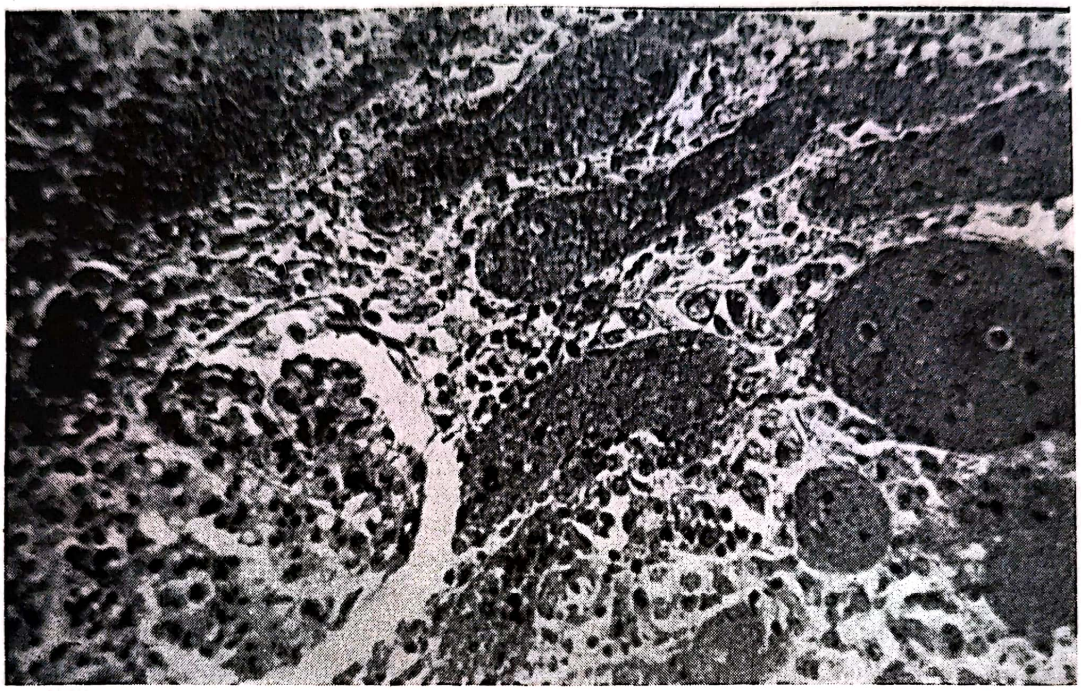


*Fig. 65 B*

*Fig. 65 C*

Scanned with OKEN Scanner

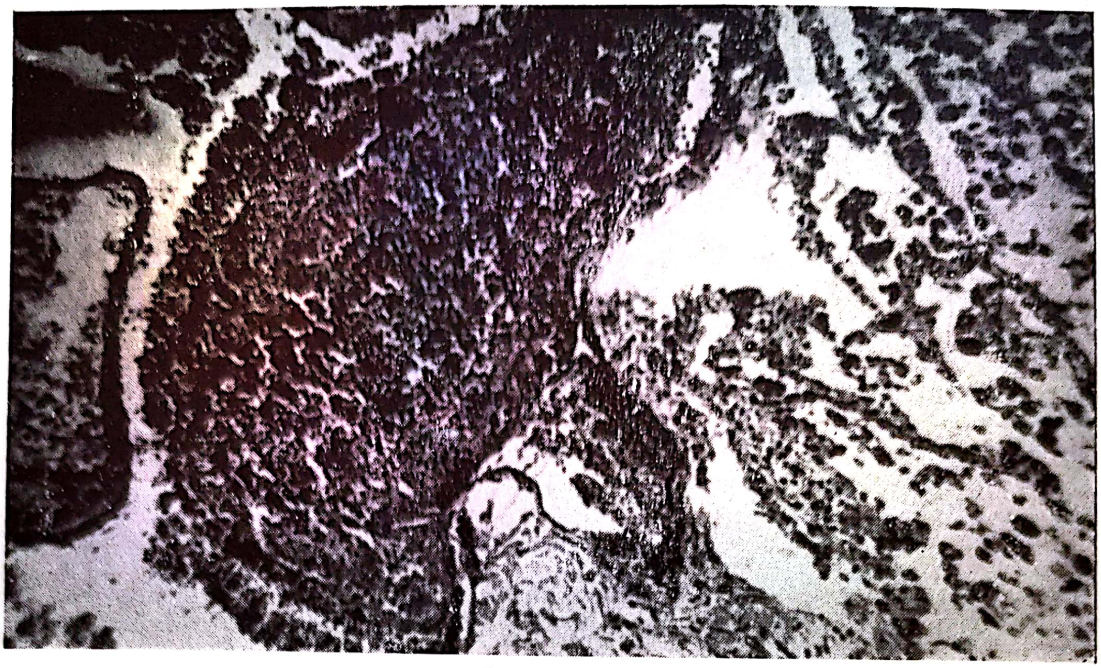


*Fig. 65 D*

*Fig. 65 B, C, D* — Modificări microscopice în endometrita puerperală (colecția clinicii Polizu).

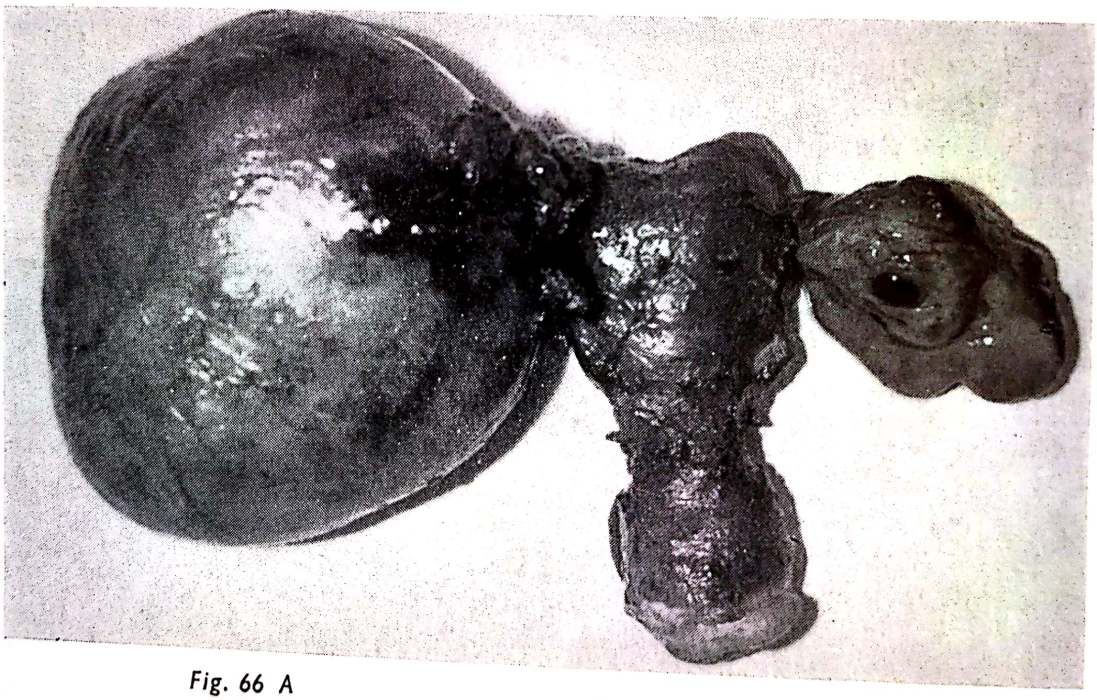


*Fig. 66 A*

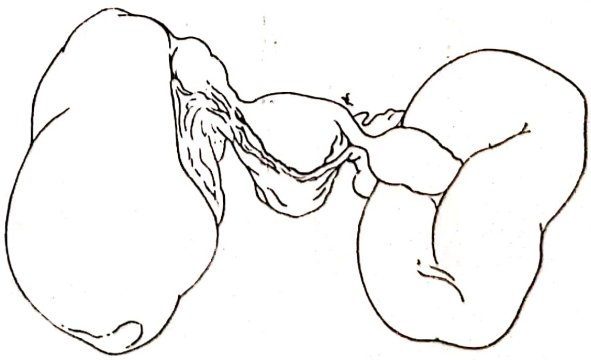


*Fig. 66 B*

*Fig. 66.* — Abcese tubo-ovariene.

Scanned with OKEN Scanner

Din cercetările lui Swenson și colab., Thadepalli și colab., efectuate în 1973 rezultă un spectru polimicrobian reprezentat în proporții diferite de germeni aerobi și anaerobi. Autorii menționați constată că culturile prelevate de la nivelul endometrului și al endocervixului evidențiază în 2/3 din cazuri aerobi și anaerobi cu o medie de cel puțin 5 germeni izolați la fiecare caz și cu un raport aerobi/anaerobi de 3/2. Gorbach și colab., în 1974, își pun problema înlocuirii conceptului etiologiei monomicrobiene cu cel al etiologiei polimicrobiene. Dintre germenii aerobi frecvența cea mai ridicată o au enterobacteriaceele. Dintre enterobacteriacee cel mai frecvent se întîlnește *E. coli* care joacă un rol primordial în patologia genitală. Dat fiind faptul că *Streptococcus faecalis* se izolează destul de frecvent, în prezent se discută foarte mult rolul etiologic al acestuia.

În cadrul acestui determinism polimicrobian este foarte greu de stabilit ierarhizarea participării germenilor aerobi sau anaerobi.

Acest ecosistem patologic polimicrobian ce stă la baza endometritei puerperale și al infecțiilor cu poartă de intrare genitală pune în discuție vechile concepte de terapie antibiotică cu alegerea asociațiilor cu eficiență optimă. În cadrul tratamentului antimicrobian se conturează tot mai mult oportunitatea administrării asociațiilor care vizează atît germenii aerobi cît și germenii anaerobi.

Investigațiile bacteriologice din ultimii 5 ani pun din ce în ce mai mult problema incriminării micoplasmelor în patogenia endometritelor puerperale.

*Mycoplasma hominis* și forma T a micoplasmelor sînt microorganisme ce diferă de bacterii prin lipsa peretelui celular. Din cele 8 tipuri cunoscute se pare că în patologia umană două sînt mai frecvent incriminate — *M. hominis* și *T. mycoplasma*. *Micoplasma hominis* este sensibilă la tetraciclină și lincomicină dar rezistentă la eritromicină în timp ce tipul T este sensibil la tetraciclină și eritromicină dar rezistentă la lincomicină. Acești germeni pot determina amniotite, endometrite și infecții ale plăgilor.

Dovada patogenității lor a fost obținută atît prin cercetări directe, cît și indirecte. Un aspect particular privind comportarea acestor germeni constă în capacitatea lor de colonizare rapidă a mucoasei endometriale în perioada lăuziei, fapt care poate să ducă la lipsa unor modificări evidente ale lohiilor chiar în stări septice severe însoțite de modificări leucocitare.

Infecțiile micoplasmice pun în fața practicianului probleme de rezistență la tratamentul cu penicilina, ampicilină, cefalosporină, kanamicină, micoplasmele fiind sensibile la tetraciclină.

Datele recente de bacteriologie pun în discuție participarea în cadrul infecțiilor endometriale, a *Haemophilus vaginalis*, care stă la baza colpitelor nespecifice, fapt dovedit de cercetările bacteriologice ale lui Edmunds și colab. din 1959.

Alți germeni incriminați în determinismul bacteriologic al infecțiilor puerperale sînt *Haemophilus parainfluenzae* ce colonizează căile respiratorii superioare și care poate determina endometrite și chiar septicemii, *Listeria monocytogenes* care poate determina corioamniotite, endometrite, septicemii, meningoencefalite, șoc septic.

În 1972, Ledger și Headington izolează *Pseudomonas pseudoalcaligenes* într-un caz de infecție pelvică severă, determinată primar de clostridii.

Din cele prezentate rezultă clar multitudinea germenilor incriminați în această complicație infecțioasă și particularitățile asociațiilor patogene, precum și variatele forme de exteriorizare clinică.

În prezent, profilul endometritei puerperale a suferit o serie de transformări, evidențiindu-se din ce în ce mai mult participarea florei nozocomiale, ca urmare, mai ales, a terapiei îndelungate cu anti-

Scanned with OKEN Scanner

biotice, în special cu spectrul larg de acțiune.

O ilustrare a evoluției dinamice a spectrului bacteriologic a infecțiilor puerperale apare în tabelul alăturat.

Germenii cel mai frecvent întîlniți în infecțiile endometriale puerperale sînt enterobacteriaceele și streptococii anaerobi. Dintre enterobacteriacee proporția covîrșitoare de frecvență este deținută de *E. coli*, proteusul și pseudomonasul constatîndu-se mai frecvent în cazul suprainfecțiilor.

**Morfopatologic,** în mucoasa endometrială pot apărea leziuni mergînd de la infiltrații exsudative pînă la leziuni necrozante. Examenul microscopic reliefează infiltrate leucocitare, necroză tisulară, tromboză vasculară, cu extensia variabilă ce poate merge pînă la bazala endometrului. În unele cazuri examenul microscopic pune în evidență edem tisular, exsudate glandulare, infiltrații hemoragice tisulare.

Procesul patologic debutează deseori ca o endometrită necrozantă care se extinde în suprafață și în profunzime, afectînd în grade diferite structurile mio- și perimiometriale. Exsudatul inflamator conține polimorfonucleare în număr mare, fragmente necrotice, depozite de fibrină.

Extinderea procesului inflamator la miometru duce la modificări de colorabilitate, de consistență, de vascularizație culminînd cu formarea de microabcese sau de leziuni necrotice distructive. Macroscopic aceste leziuni se traduc prin friabilitate crescută, aspect palid al endometrului, care poate ajunge la culoare gri-cenușie (necroză uterină).

Sursa de infecție este reprezentată de germenii de colonizare microbiană ce difuzează la nivelul cavității uterine în cursul travaliului sau sînt introduși endocavitar prin explorările cervico-vaginale, prin manipulările endocavitare sau prin manevrele obstetricale și chirurgicale folosite pentru terminarea nașterii.

O altă sursă de infecție este reprezentată de infecțiile căii aeriene ale operatorului, mîinile și instrumentarul folosit de operator.

Formele cele mai frecvente de endometrită puerperală sînt reprezentate de endometrita acută și subacută. Forma cronică nu are importanță practică decît în cazul formelor de endometrită specifică bacilară.

**Simptomatologie.** Așa cum am mai discutat simptomatologia endometritelor puerperale este foarte variată. În general, manifestările clinice sînt reprezentate de: durere, sîngerări uterine, febră, lohii modificate, tulburări de involuție uterină.

Explorarea atentă clinică evidențiază aspectul particular al lohiilor ce capătă o culoare maronie-fetidă pînă la aspect purulent, uter mărit de volum, moale, sensibil la mobilizare, fără elemente obiective din partea țesutului conjunctiv parauterin. Palparea abdominală evidențiază dureri în hipogastru în special la nivelul încrucișărilor vasculo-limfatice de la coarnele uterine.

Răsunetul general al inflamației endometriale este diferit exteriorizat traducîndu-se prin febră, frisoane, tahicardie, dispnee, alterarea stării generale, inapetență etc.

**Diagnostic.** Precizarea etiologiei stării infecțioase apărută în perioada puerperală presupune o anamneză amănunțită privitoare la condițiile desfășurării travaliului, insistîndu-se asupra momentului rupturii membranelor, durata travaliului cu membrane rupte, durata globală a travaliului, numărul explorărilor vaginale, manevrele folosite pentru terminarea nașterii. Aceste date vor fi completate cu datele explorării prin inspecție și palpare a regiunii vulvo-vagino-perineale, a scurgerilor endocervicale, a involuției uterine, a durerilor spontane și la palpare din etajul inferior abdominal. Tușeul vagi-

Scanned with OKEN Scanner

nal va completa imaginea obținută prin anamneză și explorările menționate. Diagnosticul bacteriologic va fi făcut prin prelevare endocervicală cu însămînțări atît pe medii aerobe, cît și anaerobe. Investigațiile hematologice și biochimice sanguine și urinare vor completa diagnosticul. Hematologic se constată leucocitoză cu polinucleoză (cu unele excepții, cum se întîmplă mai ales în infecțiile cu germeni gramnegativi), creșterea V.S.H., anemie.

Coroborarea acestor date de investigație permite stabilirea diagnosticului, precizarea semnăturii etiologice și orientarea adecvată a tratamentului.

**Evoluția** fenomenelor infecțioase la nivelul porții de intrare poate îmbrăca aspecte variate, determinate de circumstanțele etiologice și de particularitățile relațiilor germen patogen — organism-gazdă.

În general, în cazurile diagnosticării precoce și aplicării unei terapii corespunzătoare evoluția este favorabilă prevenindu-se apariția complicațiilor loco-regionale și la distanță.

**Complicații.** Endometrita puerperală stă la baza a numeroase complicații infecțioase ce pot merge de la diferite forme de infecții loco-regionale pînă la șocul septic. Luînd în considerare criteriul topografic, complicațiile infecțioase pot fi grupate astfel:

— infecții loco-regionale, abcese miometriale unice sau multiple, tromboflebită pelvină, abcese și flegmoane de ligament larg, abcese tubo-ovariene, pelviperitonită, peritonită generalizată;

— infecții la distanță, metastaze septice diverse: pulmonare, endocardice, cerebrale;

— șoc septic cu diferite complicații, mergînd de la coagulopatie pînă la insuficiență renală, pulmonară, cardiacă.

Această succintă enumerare reflectă de fapt că endometrita puerperală reprezintă etapa inițială pentru majoritatea complicațiilor septice cu poartă de intrare genitală.

**Prognosticul** este dependent de extensia procesului infecțios, forma anatomoclinică, germenul etiologic răspunsul la tratament. În endometrita puerperală necomplicată terapia corect condusă se însoțește de vindecare fără sechele. În cazurile depistate tardiv, cu un tratament incomplet sau incorect condus, pot apărea o serie de complicații imediate, și la distanță ce se vor reflecta asupra prognosticului funcțional, cu afectarea în grade diferite a comportamentului aparatului genital în cele trei funcții fundamentale ale sale.

**Tratament.** Prin frecvența, precum și prin consecințele vitale, funcționale și sociale, endometrita puerperală impune respectarea cu strictețe a tuturor măsurilor profilactice și curative și adaptarea lor la particularitățile etiopatogenice ale fiecărui caz.

*Tratamentul profilactic* cuprinde totalitatea măsurilor menite să diminueze incidența contaminării plăgii uterine rezultate din delivrență cu susținerea concomitentă, prin toate mijloacele, a mecanismelor de apărare a organismului, locale și sistemice. Practic aceste măsuri profilactice trebuie luate în perioada prenatală prin corectarea tuturor viciilor metabolice, carențiale, hematologice, precum și prin depistarea și tratarea infecțiilor asimptomatice. Acordăm o mare importanță profilaxiei și tratamentului corespunzător al infecțiilor veneriene, în special gonococice, din cursul sarcinii.

Adoptarea unei conduite active de dirijare a travaliului, evitarea travaliilor lungi și laborioase, precum și înlăturarea pe cît posibil a travaliilor cu ruptură de membrană ce depășește 24 de ore duce la o scădere marcată a morbidității prin endometrită puerperală.

Scanned with OKEN Scanner

Raționalizarea tușeelor vaginale, a indicațiilor și condițiilor de efectuare a intervențiilor obstetricale, precum și alegerea corectă a tehnicii de efectuare a operației cezariene contribuie hotărîtor la diminuarea infecției legate de parturiție. În ceea ce privește operația cezariană, aceasta se va efectua obligatoriu folosindu-se procedeul segmento-transversal, iar atunci cînd travaliul cu membrane rupte a depășit 12—16 ore se va recurge la cezariana segmento-transversală cu extraperitonizare, procedeu D. Alessandrescu.

Analiza statistică a celor 285 de cazuri urmărite în decurs de 10 ani în Clinica Polizu arată superioritatea cezarienei cu extraperitonizare în profilaxia infecției puerperale. Pentru studierea eficienței profilactice cazurile avute sub observație au fost grupate în trei loturi. Numărul de cazuri în cele trei loturi fiind de 85, 172 și respectiv 28. Loturile au fost grupate după cum urmează:

— primul lot cu ruptură prematură de membrane de aproximativ 24 de ore;

— al doilea lot, cu ruptură de membrane de 48 de ore;

— al treilea lot, ruptură de membrane de peste 48 de ore.

Incidența endometritei la aceste loturi a fost de 8,5% respectiv 11,6% și 13,2%.

Menționăm că au fost cuprinse în categoria infecțiilor endometriale totalitatea cazurilor ce au prezentat minimum 24 de ore temperatură peste 38,5° în perioada postoperatorie și de asemenea modificări de lohii.

În eșantionul studiat nu s-a constatat nici o complicație peritoneală sau septicemică.

Plaga operatorie a prezentat semne clinice de infecție confirmate bacteriologic în proporție de 9,5%.

Menționăm că în Clinica Polizu se aplică principiul terapiei antibiotice de necesitate și nu cel al administrării profilactice a antibioticelor.

Îngrijirea atentă a cazurilor cu ruptură prematură de membrane, cu corectarea anemiei și hipoproteinemiei, precum și supravegherea și întreținerea adecvată a igienei plăgilor operatorii (episiotomie) contribuie foarte mult la scăderea frecvenței complicațiilor septice endometriale.

Supravegherea adecvată a fenomenelor de involuție uterină și de evoluție a proceselor de cicatrizare permite instituirea din timp a măsurilor menite să prevină apariția infecțiilor.

Depistarea și tratarea corectă a infecțiilor urinare preexistente, a bacteriuriei asimptomatice, evitarea cateterismelor contribuie la profilaxia însămînțării de natură vezico-uretrală.

Respectarea cu stricteță a măsurilor de igienă specifice perioadei de lăuzie, prin diminuarea încărcării microbiene și înlăturarea surselor organice ce reprezintă modalitățile de contaminare cele mai facile, duce la o scădere marcată a riscului infecțios.

*Tratamentul curativ*. Mijloacele medicale constau în corectarea anemiei, a hipoproteinemiei, a tulburărilor metabolice și în aplicarea tratamentului antiinfecțios, cu folosirea asociațiilor de antibiotice adecvate particularităților clinice și bacteriologice ale fiecărui caz. Tratamentul cu antibiotice va fi aplicat precoce înainte de primirea rezultatului antibiogramei.

Ca element orientativ bacteriologic se poate folosi rezultatul obținut pe lamă cu coloratia Gram, care prin evaluarea aproximativă a frecvenței germenilor grampozitivi sau gramnegativi, în corelație cu numărul de leucocite pe cîmpul microscopic, dau indicații ce pot fi folosite în tratamentul de atac.

Un tratament antiinfecțios corect presupune, însă, prelevări endocervicale și urinare cu efectuarea testelor de sensibilitate la antibiotice după însămînțarea atît pe medii aerobe, cît și anaerobe. Neînsămînțarea pe medii aerobe face ca investigația bacteriologică să fie insuficientă, fapt care stă la baza discrepanței

Scanned with OKEN Scanner

dintre rezultatele bacteriologice şi a testelor de sensibilitate la antibiotice şi evoluţia clinică sub tratament.

Cunoscut fiind faptul că terapia antiinfecţioasă în lăuzie trebuie să aibă la bază o serie de droguri ce afectează mai puţin produsul de concepţie (datorită difuzării lactate apare pericol de efecte toxice secundare), se va căuta alegerea acelor droguri care au eficacitate antiinfecţioasă maximă, dar risc fetal.

Ţinînd seama aşa cum s-a arătat de profilul bacteriologic al endometritei puerperale, tratamentul de atac va consta în asociaţii ce au la bază penicilină în doze de 4—10 milioane U.I./24 de ore şi kanamicină 1 g/24 ore. Alte asociaţii constau din ampicilină + kanamicină; eritromicină + kanamicină. În general, se va păstra în rezervă o serie de antibiotice, cum ar fi meticilina, oxacilina, cloxacilina, gentamicina. Aceste antibiotice de rezervă vor fi folosite în cazul stafilococilor rezistenţi şi a germenilor gramnegativi rezistenţi.

Durata tratamentului cu antibiotice este de minimum 3—5 zile. În general, criteriile de evaluare a eficacităţii terapiei sînt:

— evoluţia curbei febrile, care trebuie să fie minimum 3 zile sub 37,2°;

— aspectul lohiilor care trebuie să-şi recapete culoarea şi mirosul obişnuit cel puţin 2 zile înainte de oprirea tratamentului;

— involuţia uterină, care trebuie să decurgă cu minimum 1 cm/24 de ore în cele 3 zile de afebrilitate;

— lipsa modificărilor inflamatorii la nivelul endocervixului;

— dispariţia sensibilităţii hipogastrice la palpare, în special la nivelul coarnelor uterine;

— lipsa elementelor de sensibilitate periuterine sau a reziduului inflamator periuterin la tactul vaginal şi rectal;

— evoluţia descendentă a minumum 2 leucograme, efectuate la interval de 48 de ore;

— evoluţia descendentă a minimum 2 V.S.H., efectuate la distanţă de 48—72 de ore.

Urmărirea ştiinţifică a evoluţiei sub tratamentul cu antibiotice presupune coroborarea testelor de explorare clinică (puls, tensiune, stare generală, curbă febrilă etc.) consemnate zilnic cu mare acurateţe cu datele biologice de evaluare a evoluţiei inflamaţiei.

Testele de evaluare bacteriologică vor fi repetate la interval de 36—48 de ore, iar explorarea hematologică urinară şi biochimică, dirijată în funcţie de contextul lezional, va consta în minimum 2 investigaţii săptămînale.

Dat fiind riscul mare de însămînţări la distanţă în special pulmonare şi endocardice, explorarea radiologică pulmonară şi investigaţia cardiologică vor fi efectuate obligatoriu la toate cazurile a căror evoluţie nu se îmbunătăţeşte după 24—48 de ore de tratament cu antibiotice.

Tratamentul antiinfecţios va fi completat cu administrare de sînge şi plasmă pentru corectarea hematologică şi proteică, căutîndu-se a avea totdeauna o hemoglobină peste 8 g% şi un hematocrit peste 30%.

Administrarea de vitamine va ţine seama de particularităţile evoluţiei clinice.

Terapia imunoglobulinică în special cu imunoglobuline concentrate, va fi rezervată pentru cazurile în care evoluţia sub tratamentul cu antibiotice este nesatisfăcătoare, trenantă, cu tendinţă la agravare. Individualizarea tratamentului imunoglobulinic va face obiectul unei prezentări separate.

Imunostimularea nespecifică cu folosirea germenilor microbieni inactivaţi contribuie la consolidarea procesului de evoluţie postterapie antibiotică.

În ultimul timp, tinde să se încetăţenească conceptul asocierii terapiei anti-

Scanned with OKEN Scanner

biotice cu terapia imunostimulantă, mai ales în cazurile cu răspuns imuno-deficitar.

Măsurile terapeutice la poarta de intrare cuprind măsuri de igienă și antisepsie realizate prin toaletă vulvovaginală, o igienă riguroasă micțională și a deficienței, întreținerea corespunzătoare a plăgii operatorii.

În scopul îmbunătățirii condițiilor hemodinamice endometriale, cu evitarea stazei și a fenomenelor derivate din ea, se preconizează administrarea de produși derivați din secară cornută, de tipul maleatului de ergometrină, metilergometrină, metergin etc.

Tratamentul chirurgical este rezervat pentru cazurile complicate de endometrită puerperală, în care procesul septic endometrial, locoregional sau la distanță impune, pentru a putea fi stăpînit, în afară de mijloace medicamentoase și rezolvarea prin intervenție chirurgicală.

Endometrita puerperală, apărută pe fondul retenției de resturi placentare, presupune o conduită terapeutică diferențiată de restul endometritelor, care va consta în tratament antiinfecțios și reechilibrare cu menținerea parametrilor normali hemodinamici, metabolici și biochimici. Problema controlului instrumental al cavității uterine se poate pune numai după stăpînirea procesului infecțios.

Chiuretajul cavității uterine va fi efectuat după efectuarea examenului bacteriologic, a sensibilității la antibiotice și a întregului echilibru biologic al organismului, cu explorarea amănunțită, în special, a funcțiilor cardio-pulmonară, hepatică și renală.

Din punct de vedere local se va acorda o importanță majoră evaluării corecte a extensiei procesului infecțios, deoarece existența elementelor de diseminare perimetrială crește de 5—7 ori riscul complicațiilor sistemice.

Controlul instrumental va fi efectuat în sala de operație, sub cateterizare venoasă cu perfuzie de antibiotice și în prezența anestezist-reanimatorului și a întregului arsenal tehnic medicamentos și medical necesar rezolvării oricărei complicații apărute în timpul unei intervenții. Controlul instrumental favorizează o serie de complicații hemoragice locale, perturbări fluido-coagulante, embolii, șoc septic.

În cazul endometritei cu retenție de resturi placentare complicată, de sîngerare acută, se impune rezolvarea chirurgicală. Aceasta se va efectua tot în sala de operații și în condițiile prevăzute, singura diferență constînd în lipsa posibilității de pregătire prin terapie corectoare și antibiotică premergătoare.

Endometrita necrozantă reprezintă o formă severă a infecției puerperale, care poate evolua spre gangrenă uterină, impunînd rezolvarea prin intervenție chirurgicală agresivă de tipul histerectomiei totale.

Histerectomia în cadrul endometritei puerperale va fi indicată în cazurile de endometrită necrozantă, așa cum am amintit de endometrită complicată cu inflamație peritoneală apărută în primele 3—4 zile de la operația cezariană, mai ales dacă se suspectează dehiscența plăgii operatorii. În cazul endometritei precoce după cezariană, complicată cu peritonită, laparotomia va evidenția aspectul plăgii de histerotomie care dacă este dehiscentă, cu prezența modificărilor exsudativ-inflamatorii marcate impune, în cadrul terapiei peritonitei, histerectomia ca măsură de rezolvare a patologiei de breșă postcezariană.

Conduita în procesele septice anexiale complicate cu peritonite va fi diferențiată, în funcție de gradul de delimitare a leziunii și de posibilitățile de rezolvare fără risc supraadăugat iatrogen.

O serie de complicații de ordin chirurgical sînt procesele supurative, parametriale și anexiale, complicația infecțioasă peritoneală, indiferent de forma ei, plăgile supurate vaginale, vulvare, perineale asociate endometritei vor beneficia de asemenea de rezolvare chirurgicală.

Scanned with OKEN Scanner

# 5. Abcesele anexiale de etiologie nespecifică

Colecțiile supurate anexiale reprezintă o complicație frecvent întîlnită în patologia obstetricală, ea constituind o consecință a agresiunii infecțioase postpartum și postabortum și mai rar o exteriorizare, în cursul evoluției sarcinii sau lăuziei, a unui proces latent reactivat în acest interval de timp. Frecvența crescută a supurațiilor salpingiene și intertubo-ovariene, face ca abcesul ovarian izolat, fără atingere tubară, să reprezinte cel mai adesea o surpriză diagnostică intraoperatorie (fig. 66). Colecțiile supurate anexiale apar cu frecvență diferită în diversele statistici, ele fiind raportate în procente ce oscilează între 1 și 3%. Pe statisticile mari, cum ar fi statistica lui Black din 1936, de 2 062 cazuri complicații infecțioase ginecologice rezolvate chirurgical, se întîlnește un număr de 105 abcese anexiale, din care 42 abcese ovariene izolate. Willson și Black în 1964, pe 26 139 de cazuri internate în serviciul de ginecologie, în 15 ani, constată 564 abcese tubo-ovariene și 28 abcese ovariene izolate. R. Erny și colab., pe 225 cazuri de infecții genitale, consemnează 22 abcese anexiale, 16 piosalpinxuri, 3 abcese intertubo-ovariene și 3 abcese izolate de ovar.

În țara noastră V. Vasiliu (1962), D. Alessandrescu și colab. (1976) dau o frecvență de 1,5—2,1% abcese tubo-ovariene din totalitatea complicațiilor infecțioase cu poartă de intrare genitală.

**Etiologie.** Factorii etiologici care contribuie la apariția supurațiilor anexiale sînt reprezentați de:

— complicații infecțioase ale avortului;
— patologie infecțioasă a parturiției;
— reactivări infecțioase ale unor procese latente, apărute sub tratament corticoterapic, contraceptiv sau cu alți derivați hormonali;
— pusee enterocolice;
— patologie polichistică suprainfectată hepato-reno-pulmonară.

Căile de propagare a infecției continuă să suscite discuții în legătură mai ales cu specificitatea bacteriologică și cu particularitățile reacțiilor de apărare la nivelul porții de intrare.

*a)* Infecția hematogenă reprezintă o modalitate de excepție pentru aceste supurații, ea fiind acceptată mai ales pentru infecțiile postsensibilizare virală care dau naștere la modificări exsudativ-inflamatorii la nivelul structurilor genitale interne, peste care se grefează procesul infecțios microbian nespecific. Afecțiunile virale sensibilizante sînt reprezentate de: gripă, parotidită, variolă. Se discută de asemenea posibilitatea apariției acestor supurații în cadrul infecțiilor cu citomegalvirusuri și enterovirusuri.

*b)* Propagarea prin contiguitate, admisă în totalitate pentru infecția gonococică și, în cea mai mare parte, pentru infecțiile cu asociații bacteriene, aero- și anaerobe.

*c)* Propagarea limfatică reprezintă o modalitate etiopatogenică specifică mai ales pentru infecțiile streptococice și pentru asociațiile microaerofili + anaerobi.

În consecință, în fața unei supurații anexiale trebuie să luăm în considerare în mod diferențiat, una sau mai multe căi de propagare, în funcție de condițiile de apariție, semnătura bacteriologică și particularitățile imunoreactive locale și loco-regionale. În prezent este foarte greu de admis existența unei căi unice de propagare; de aceea, înțelegerea corectă a mecanismelor fiziopatologice presupune acceptarea participării cumulative a diverselor modalități de propagare cu predominarea uneia sau alteia în funcție de factorii menționați. Infectarea ovariană și,

Scanned with OKEN Scanner

în special, abcesele ovariene izolate ridică probleme dificile etio-patogenice și fizio-patologice. Propagarea prin contiguitate și, probabil și cea limfatică, facilitează infectarea foliculului ovarian evolutiv sau a corpului galben.

**Patogenie.** Corelația patogenică corp galben-abces ovarian a fost dovedită în 18 cazuri din 25 de Willson și Black. Novak și Woodruff afirmă că adeseori trebuie cercetat ovarul și vecinătatea lui atunci cînd vrem să depistăm punctul de plecare a multor infecții genitale și peritoneale. În prezent se admite că infecția ovarului poate avea loc în următoarele circumstanțe:

— traumatisme operatorii;
— leziuni cervico-uterine infectate;
— inoculare septică cu ocazia punctiilor diagnostice și terapeutice;
— infecții genitale reactivate.

Contaminarea tubară se datorește următorilor factori:

— manopere cervico-uterine (în scop abortiv, control manual, control instrumental, intervenții obstetricale);
— endometrite postpartum;
— supurații după operație cezariană;
— reactivarea unor infecții latente.

**Bacteriologie.** Spectrul bacteriologic diferă de la o etapă de studiu la alta, de la o zonă geografică la alta, de la un eșantion la altul. În etapa premergătoare antibioticelor, 95% din abcesele anexiale erau determinate de streptococ. Această frecvență mare a infecțiilor streptococice este controversată în prezent de o serie de autori care susțin că deseori streptococul este precedat de o infecție gonococică. Actualmente spectrul bacteriologic este dominat de germenii gramnegativi aerobi și anaerobi și grampozitivi anaerobi deși evaluarea corectă a raportului de participare aero-anaerobi este greu de făcut. În majoritatea statisticilor se raportează 15—50% culturi sterile, ceea ce arată de la început imperfecțiuni de studiu bacteriologic, care constau cel mai adesea în lipsa de cercetare a florei anaerobe. Frecvența mare a supurațiilor genitale cu examen bacteriologic negativ pare a ține de un cumul de factori între care menționăm: antibioterapie incorect condusă, tehnică incorectă de prelevare bacteriologică, lipsa unui studiu efectuat în condiții de acurateță a germenilor anaerobi. Pe baza unor studii bacteriologice complexe autori ca Gorbach, Thadepalli și Saksena au arătat că în colecțiile supurate anexiale cu bacteriologie negativă întîlnim asociații de germeni anaerobi ca *Bacteroides*, enterococ, peptostreptococ etc. iar în restul cazurilor, cu bacteriologie pozitivă pentru bacili gramnegativi, o cercetare amănunțită arată peste 65% din eșantioanele studiate prezenta asociații de germeni aero-anaerobi. Tipul germenilor aerobi diferă foarte mult de la o unitate spitalicească la alta în funcție de flora de colonizare a respectivei unități, gama de antibiotice folosită, timpul scurs de la inocularea septică pînă la intervenție etc.

**Morfopatologie.** Colecțiile supurate tubare, tubo-ovariene și ovariene se prezintă ca mase tumorale, inflamatorii, de dimensiuni variabile, oscilînd între 4—5 cm și 25—50 cm, cu pereți groși neregulați. Aceste colecții sînt aderente la structurile pelvine și abdominale cu contur neregulat, cu fluctuență și elasticitate diferită în funcție de gradul de distensie, momentul evolutiv, structura viscerală afectată și care pe secțiune pot apare uni- sau multiloculare, cu prezența de microabcese, fungozități, zone de necrobioză intraparietală. Abcesul ovarian are o serie de particularități ce țin de specificul morfologic al gonadei, acestea fiind reprezentate de dimensiuni, în general, cuprinse între 5—15 cm, elasticitate scăzută, aspect multicompartimentat, focare multiple de necrobioză septică. În abcesele recente reacția stromală perinecrotică este intensă, cu fenomene edematoase, exsudative și hemoragice.

Scanned with OKEN Scanner

Structurile genitale adiacente prezintă de asemenea modificări edematoase, exsudative cu prezența unor depozite de abundență variabilă fibrino-purulente sau cu compartimentare conjunctivă (în procesele cu evoluție cronică). O altă particularitate morfologică întîlnită în supurațiile anexiale constă în aderențe epiploice și intestinale greu decolabile, sîngerînde, punînd probleme deosebite din punct de vedere tehnic-operator. Modificările de tip exsudativ, edematos și trombotic se întîlnesc la nivelul pediculului lombo-ovarian, utero-anexial și mezosalpinxului. Aspectul microscopic diferă de la infiltrație masivă leucocitară și hemoragică pînă la tromboză cu necrobioză septică și dezorganizare structurală, cu infiltrat inflamator acut sau cronic.

**Tabloul clinic.** Clinica supurațiilor anexiale se caracterizează prin polimorfism și nespecificitate de exteriorizare, mergînd de la sindrom dureros pelvic și metroragii disfuncționale pînă la abdomen acut cu șoc septic. În general, o anamneză amănunțită reușește să evidențieze o corelație între o sarcină complicată, un avort infectat, o complicație a parturiției, o intervenție operatorie sau obstetricală, o investigație diagnostică și apariția tabloului septic genital, cu exteriorizare diferită atît la poarta de intrare, cît și generală. Deseori întîlnim asocierea fenomenelor inflamatorii și dureroase ca: febră, frisoane, algii pelvine de intensitate, durată și topografie variabile, la care se adaugă sîngerări, simptome digestive, fenomene de patologie a intestinului terminal, tulburări de tip dispeptic — grețuri, vărsături — tablou clinic care poate ajunge pînă la manifestări de iritație peritoneală certă sau de șoc septic. În toate aceste cazuri explorarea anamnestică și clinică permite orientarea diagnosticului dînd posibilitatea unei monitorizări corecte clinice și terapeutice.

O particularitate a supurațiilor anexiale constă în faptul că apar la un interval de timp variabil de la manifestarea de inoculare septică inițială, ele fiind complicații infecțioase semitardive și tardive. Această particularitate are mare valoare în orientarea diagnostică deoarece prin stabilirea unui precedent infecțios, actualul puseu trezește de la început suspiciunea unei reactivări sau reinfectări, iar explorarea prin examen ginecologic confirmă deseori această supoziție.

Inspecția atentă a abdomenului arată rareori prezența unor tumori hipogastrice, ea reliefînd mai frecvent patologia de mobilitate a peretelui abdominal la nivelul hipogastricului. Palparea abdominală permite evidențierea frecventă atît a reacției de apărare la acest nivel sau la nivelul fosei iliace, cît și a sensibilității dureroase. Tot la palpare se poate evidenția adesea un bloc tumoral parauterin sau pelvi-abdominal.

Examenul cu valvele arată o leucoree purulentă, la care se asociază frecvent modificări de tip inflamator cervico-vulvovaginal. Tactul vaginal pune în evidență un corp uterin de volum normal sau crescut, cu modificări de poziție, deseori latero-deviat, foarte sensibil la mobilizare, la explorarea parauterină constatîndu-se prezența unui proces tumoral latero-uterin sau retro-uterin, cel mai adesea difuz delimitat, cu contur neregulat, foarte sensibil la palpare și mobilizare, de consistență elastică sau fermă, mobilitate în general redusă, situat în raport diferit cu peretele pelvin lateral și fundurile de sac vaginale sau fundul de sac Douglas. Stabilirea unei corelații între datele examenului genital și extensia și evoluția supurației anexiale este foarte greu de făcut, dat fiind faptul că, foarte frecvent, se asociază procese plastice peritoneo-viscerale și epiploice ce tind să izoleze procesul supurativ. Această reacție plastică face ca extensia palpatorie lezională să fie mult mai mare decît colecția supurată. Remarca menționată are mare importanță

Scanned with OKEN Scanner

diagnostică și terapeutică, deoarece atitudinea va fi dictată în funcție de evoluția dinamică lezională și repercusiunile acesteia asupra tabloului clinic general. Cercetarea manifestărilor de vecinătate urinare, peritoneale, digestive permite depistarea precoce a complicațiilor evolutive de tip fistulizare, eclatare.

Investigația paraclinică radiologică (abdominală, pulmonară și la nevoie urinară) în corelație cu investigațiile bacteriologice (cervicală, urinară) și a elementelor de bilanț hematologic și metabolic (proteic, glucido-lipidic, echilibru acido-bazic) permite stabilirea unui cadru lezional real și corectarea adecvată a tuturor perturbărilor determinate sau asociate infecțiilor anexiale localizate. Accentuăm în mod deosebit necesitatea monitorizării hematologice cu urmărirea cel puțin bisăptămînală a hemoleucogramei și V.S.H. și odată pe săptămînă a bilanțului proteic sanguin și imunoglobulinic, care alături de examenul bacteriologic urinar și cervical, repetat săptămînal și ori de cîte ori este nevoie atunci cînd evoluția cazului și complicațiile apărute o impun, permit individualizarea și ierarhizarea corectă a metodelor terapeutice.

Investigațiile biologice de sarcină, precum și testele de evaluare a biofiziologiei fetale (în sarcina peste 7 luni) reprezintă măsuri prețioase în completarea arsenalului de investigații necesar cadrului decizional specific. Diagnosticarea, în cursul sarcinii, a supurațiilor anexiale, mai ales în caz de evoluție normală sarcinii, este foarte dificilă, ele evidențiindu-se cel mai adesea printr-o complicație localizată de tip peritonitic sau printr-o fistulă viscerală (vezicală, rectală). Diagnosticul celioscopic este apanajul colecțiilor cu evoluție lungă, trenantă, cînd în scopul definitivării conduitei terapeutice și individualizării tratamentului chirurgical, explorarea celioscopică permite vizualizarea procesului supurativ și corelația lezională cu structurile adiacente. Diagnosticul celioscopic, deși susținut foarte mult de școala scandinavă și preluat de o serie de autori anglo-saxoni, este puțin încetățenit în restul școlilor obstetricale și ginecologice, supurația anexială reprezentînd cel mai adesea o surpriză diagnostică în cadrul investigațiilor pentru infertilitate. Coroborarea datelor clinice și paraclinice permite, într-o proporție de 85—90% din cazuri stabilirea diagnosticului de proces supurativ anexial, urmînd ca precizarea tipului de supurație și a extensiei lezionale să fie făcută intraoperator. Pentru practicianul obstetrician supurația anexială prezintă importanță din două puncte de vedere:

*a)* posibilitatea de evidențiere clinică în cursul evoluției unei sarcini sau parturiții;

*b)* posibilitatea de apariție în orice moment al evoluției unei infecții postabortum sau postpartum.

**Forme clinice.** În funcție de circumstanțele etiologice distingem următoarele forme clinice:

1. *Abcesele anexiale postoperatorii* ce pot apărea precoce sau tardiv după o intervenție operatorie abdominală sau vaginală (cezariană, chiuretaj, incizii pe col). Abcesele precoce după operații cezariene ridică probleme dificile din punct de vedere diagnostic, deoarece fenomenele de exteriorizare ca: durere, febră, lohii, modificate, împăstare parauterină, pot fi confundate adesea cu manifestări ce însoțesc o serie de alte complicații postoperatorii, cum ar fi endometrita, parametrita etc.

Singurul element orientativ este reprezentat de persistența, după 4—5 zile de la intervenție, a fenomenelor dureroase, a meteorismului abdominal, cu tulburări de tranzit, febră și sensibilitate a fundurilor de sac, în special a Douglas-ului. Supurațiile anexiale postoperație cezariană reprezintă, cel mai adesea, complicații specifice pentru săptămînile 2—3 postoperator. Debutul fenomenelor are loc spre

Scanned with OKEN Scanner

sfîrşitul primei săptămîni, rar conturarea clinico-diagnostică — în cursul următoarelor 2 săptămîni. Aceste fenomene clinice capătă o pondere adecvată numai prin evoluţia în timp şi, din nefericire, sînt adesea confirmate de apariţia unei complicaţii peritoneale localizate sau generalizate.

O entitate aparte în cadrul abceselor postoperatorii este reprezentată de colecţiile anexiale apărute la bolnavele supuse tratamentului antibiotic, profilactic sau pe bază de indicaţie bacteriologică, unde reacţiile locale şi sistemice sînt mascate, întîrziind diagnosticul care se stabileşte cel mai adesea cu ocazia unei complicaţii de tip peritonită generalizată, septicemie şi şoc septic.

Abcesul postoperator tardiv permite deseori un diagnostic mai facil datorită intervalului liber ce-l desparte de momentul intervenţiei operatorii. În această complicaţie, bolnava prezintă o evoluţie postoperatorie normală, după care la un interval de timp, ce merge de la cîteva săptămîni la cîteva luni, se instalează tabloul unei infecţii genitale care prin explorare ginecologică este etichetată drept supuraţie anexială.

2. *Abcesele anexiale în cursul sarcinii* sînt complicaţii rare. Brindeau, în 1917, pe 93 de cazuri de infecţii genitale asociate sarcinii întîlneşte un abces ovarian şi 17 abcese tubare sau tubo-ovariene. Friedmaan şi Brobow din 20 de cazuri de supuraţii genitale asociate sarcinii raportează 2 abcese ovariene şi 18 abcese tubare sau tubo-ovariene. Wilson şi Black, pe 4 abcese ovariene, arată că două erau legate de sarcină, apărînd în lăuzie şi două erau complicaţii ale operaţiei cezariene. În Clinica « Polizu », în intervalul 1967—1976, din 21 supuraţii anexiale asociate sarcinii şi lăuziei, 18 au fost abcese tubare şi tubo-ovariene şi 3 abcese ovariene.

Diagnosticul abceselor anexiale apărute în cursul sarcinii este foarte dificil datorită următorilor factori:

— scăderea reactivităţii peretelui muscular abdominal;

— modificările raporturilor parieto-viscerale;

— modificările de reactivitate sistemică gestaţională.

3. *Abcesele secundare infecţiilor genitale acute post abortum şi post partum* apar fie secundar unei infecţii nespecifice, fie secundar unei infecţii veneriene. Intervalul de timp scurs de la declanşarea procesului infecţios pînă la apariţia colecţiei oscilează între 1—4 zile pentru procesele reactivate şi 6—10 zile pentru primoinfecţie.

Criteriile de clasificare anatomoclinică sînt multiple de aceea vom reţine numai distincţia între abcesele tubare, tubo-ovariene şi ovariene care pot fi uni- sau bilaterale.

Supuraţiile bilaterale permit asocierea abceselor ovariene de o parte cu abcese tubare sau tubo-ovariene de partea opusă. Coexistenţa patologică lezională bilaterală, precum şi extensia diferită la nivelul celor două anexe prezintă importanţă practică din punctul de vedere al terapiei chirurgicale. Pentru exemplificarea afirmaţiei menţionăm statistica lui Pedowitz şi Broomfield care, pe 143 de laparotomii efectuate pentru peritonite de origine genitală, menţionează 3 abcese ovariene necomplicate la nivelul anexei controlaterale.

4. *Abcesele ovariene hematogene.* Se admite în prezent că reprezintă răspunsuri la supuraţii reactive, la infecţii latente determinate de agresiuni intercurente, virale sau bacteriene.

5. *Abcesele ovariene şi tubo-ovariene dezvoltate în cadrul complicaţiilor infecţioase digestive* reprezintă entităţi supurative apărute în cadrul enterocolitelor, diverticulitelor, febrei tifoide sau după intervenţii operatorii pe tubul digestiv.

**Complicaţii.** Supuraţiile anexiale predispun la numeroase complicaţii locale, loco-regionale şi generale.

Scanned with OKEN Scanner

Complicațiile locale sînt reprezentate de repercusiunile imediate și tardive asupra funcțiilor fundamentale ale aparatului genital (compromiterea fiziologiei ovariene, tubare, endometriale).

Complicațiile loco-regionale sînt reprezentate de manifestările patologice, peritoneale pelvine, digestive, urinare (fistule, abcese etc.).

Complicațiile generalizate sînt reprezentate de septicemie și șocul septic.

Peritonita generalizată deși intră în cadrul complicațiilor peritoneale, o menționăm aparte date fiind repercusiunile și gravitatea evolutivă a acesteia. Incidența complicației peritoneale de tip peritonită generalizată ar fi de 0,4% din totalul complicațiilor infecțioase genitale. Complicația peritoneală poate apărea brusc, cu alterarea rapidă a stării generale și instalarea tabloului de peritonită generalizată; fenomenele se pot instala însă și lent, fiind mascate frecvent de măsurile terapeutice corectoare și antiinfecțioase. Complicațiile apărute brusc sînt specifice mai ales abceselor ovariene și tubo-ovariene, datorită particularităților de elasticitate ale parenchimului ovarian ce permite fistulizarea sau ruperea cu ușurință.

Septicemia, septico-pioemia și șocul septic precum și analiza amănunțită a complicațiilor loco-regionale vor fi prezentate în capitolele respective.

**Tratamentul profilactic** cuprinde totalitatea măsurilor menite să ducă la scăderea morbidității prin complicații infecțioase și se realizează printr-o dispensarizare corectă a gravidei, asistență la naștere și urmărire calificată a lăuzei.

**Tratamentul curativ** cuprinde tratamentul igieno-dietetic și tratamentul medicamentos.

**Tratamentul igieno-dietetic** este reprezentat de măsurile igienice locale și generale, de adaptarea dietei la particularitățile evoluției gestaționale și postpartum, precum și repaus obligatoriu la pat.

**Tratamentul medicamentos** cuprinde o corectă reechilibrare metabolică, hematologică și volemică la care se adaugă tratamentul antiinfecțios, care presupune folosirea de asociații antibiotice adresate unui spectru larg de germeni, în special aerobi gramnegativi și anaerobi gramnegativi și pozitivi. Prescrierea asociațiilor de antibiotice se va face în mod obligatoriu în funcție de datele examenelor bacteriologice și de sensibilitate a germenilor la antibiotice. Asociațiile cele mai frecvent preconizate cuprind peniciline + gentamicină, penicilină + kanamicină, ampicilină + kanamicină, clindamicină + kanamicină, clindamicină + gentamicină. Se discută foarte mult în prezent asociația metronidazol + gentamicină asupra eficacității căreia nu ne putem încă pronunța.

Urmărirea evoluției sub tratament va cuprinde modificările locale pelvi-genitale și modificările sistemice reprezentate mai ales de febră, tahicardie, leucogramă, V.S.H. etc. Durata tratamentului antibiotic trebuie să fie de minimum 2 săptămîni și corelată cu evoluția febrei, curbei leucogramei și a V.S.H. Terapia antibiotică va fi continuată minimum o săptămînă de la dispariția febrei și de la apariția modificărilor rezolutive, leucocitare și V.S.H. La acest tratament se vor adăuga măsuri de vaccinare nespecifică prin folosire de vaccinuri polimicrobiene sau bulion-vaccinuri, măsuri de susținere imunobiologică prin folosirea de imunoglobuline fie sub formă de gamaglobuline, fie sub formă de fracțiuni imunoglobulinice îmbogățite.

**Tratamentul chirurgical.** Conduita chirurgicală în supurațiile anexiale a cunoscut o serie de etape, mergînd de la abstinență totală pînă la chirurgia de exereză sistematică. În etapa actuală, cînd posibilitățile tratamentului medicamentos corect condus se însoțesc de un procent de vindecări ce depășesc 60%, mai ales cînd este instituit precoce, tratamentul

Scanned with OKEN Scanner

chirurgical este pus în discuţie mai ales în cazurile ce nu răspund la tratamentul medicamentos sau se însoţesc de complicaţii loco-regionale. Date fiind particularităţile evolutive, cu afectarea frecvent bilaterală anexială şi cu prezenţa deseori a unor leziuni mascate de partea anexei controlaterale, chirurgia corectă presupune o chirurgie de exereză anexială bilaterală, la care se adaugă histerectomie subtotală sau totală. Chirurgia conservatoare este indicată la femeile tinere, cu procese bine delimitate, după eşecul tratamentului medicamentos. Kaplan şi colab., Nebel şi Lucas susţin că atitudinea conservatoare în chirurgia supuraţiilor anexiale este plină de riscuri, datorită faptului că procesele latente controlaterale se pot reactiva imediat sau tardiv făcînd din aceste bolnave candidate potenţiale la o intervenţie operatorie radicală ulterioară, ce pune probleme dificile, tehnice şi tactice.

Intervenţiile operatorii vor respecta principiile de asepsie şi antisepsie cu evitarea traumatismului intraoperator al anexelor, pentru diminuarea la maximum a contaminării peritoneale. Diferenţierea conduitei este în funcţie de tabloul clinic general, manifestările locale genitale şi fenomenele peritoneale. Faţă de aceste criterii conduita merge de la laparotomie cu drenaj pînă la histerectomie cu anexectomie. Rezolvarea pe cale vaginală a supuraţiilor anexiale prin drenaj, prin colpotomie, va fi rezervată pentru cazurile cu abcese voluminoase cu evoluţie laterală şi posterioară, ce vin în contact intim cu fundul de sac vaginal posterior. Aceste condiţii sînt indispensabile pentru a evita contaminarea peritoneală sau leziunea viscerală cu ocazia drenajului.

O condiţie de mare importanţă practică în chirurgia supuraţiilor anexiale este reprezentată de pregătirea amănunţită preoperatorie a vaginului şi intestinului terminal.

În concluzie, tratamentul chirurgical al supuraţiilor anexiale, în etapa actuală, reprezintă soluţia de rezolvare a cazurilor complicate sau nestăpînite prin tratament medicamentos. Acest tratament foarte frecvent este mutilant, în unele cazuri intervenţia conservatoare fiind însoţită de riscul unei complicaţii imediate sau tardive controlaterale, care să impună o a doua intervenţie.

Aşa cum reiese din experienţa Clinicii Polizu şi din datele din literatură, odată cu punerea la punct a terapiei medicamentoase şi în lipsa complicaţiilor care să impună intervenţia de urgenţă, tratamentul chirurgical va consta mai ales din asanarea focarului supurativ, abandonîndu-se vechiul concept al sacrificării corpului uterin şi anexei controlaterale.

Un tratament medical corect condus şi stabilirea corectă a momentului intervenţiei chirurgicale (în momentul stabilizării evoluţiei procesului anexial) face ca tratamentul conservator (anexectomie unilaterală) să cîştige din ce în ce mai mult teren.

Tratamentul chirurgical al supuraţiilor după operaţia cezariană prezintă o serie de particularităţi ce ţin de:

— modificările intraperitoneale induse de prima intervenţie;

— necesitatea explorării atente a breşei de histerotomie;

— inventarierea amănunţită a leziunilor utero-tubare bilaterale;

— cercetarea vitalităţii şi contaminării ţesutului uterin;

— reducerea la minimum a şocului operator şi a riscului recidivei infecţioase locale, peritoneale sau a complicaţiilor la distanţă.

În funcţie de aceste date, operatorul va decide intraoperator atitudinea de urmat, căutînd, pe cît posibil, să limiteze intervenţia la minimum necesar, dar care să-i asigure securitatea unei evoluţii cu minimum de complicaţii postoperator. Adoptarea unei tactici corecte presupune experienţă şi inventariere complexă, lezională şi biologică, locală şi generală.

Scanned with OKEN Scanner

# 6. Tromboflebita supurată

**Definiție.** Clasic, tromboflebita supurată pelvină este definită ca o complicație septică ce afectează structurile vasculare, venoase utero-pelvice, apărută în cursul lăuziei sau post-abortum.

Conceptul Worms lărgește sfera acestei entități, incluzînd totalitatea stărilor septicemice cu punct de plecare genital. Worms merge pînă acolo încît afirmă că orice episod septic, manifestat prin frison și febră, are la bază mobilizarea de microtrombi cu punct de plecare tromboflebita utero-pelvică.

Cercetările lui Reilly, completate de Collins și Douglas în domeniul patogenezei tromboflebitei pelvine și datele asupra microcirculației pelvice, publicate de Ramsey și Wynn susțin punctul de vedere emis de Worms. Toate aceste cercetări demonstrează că leziunea inițială debutează la nivelul structurilor extravasculare, afectează ulterior peretele vascular (endoteliul), determină formarea de trombi care se suprainfectează, lizează, organizează etc., generînd varietatea de leziuni patologice întîlnite în practica obstetricală.

Tromboflebita septică reprezintă contaminarea septică a peretelui venos cu formare de trombi, sau infectarea secundară a trombilor și a soluțiilor de continuitate ale peretelui venos, cu diseminare loco-regională sau la distanță.

**Etiologie.** Tromboflebita superficială este determinată de infecții dermo-epidermice, soluții de continuitate terapeutică infectante, catetere venoase *à démeure*.

Tromboflebita profundă are contururi etiologice diferite, în funcție de sediul și particularitățile structurilor afectate. Tromboflebita pelvică este legată de avorturi, parturiție, chirurgia pelvică, operația cezariană, intervenții obstetricale, procese patologice inflamatorii, difuze sau colectate, pelvi-genitale.

Tromboflebita cerebrală apare corelată cu patologia stafilococică nazală, facială, precum și cu infecțiile dentare, otomastoidiene.

Tromboflebita supurată superficială se conturează tot mai mult ca entitate patogenă în patologia infecțioasă, în general, dar mai ales în patologia obstetricală și chirurgicală septică și aseptică, ea fiind legată de complicațiile generate de terapia endovenoasă. Importanța practică s-a conturat mai ales în ultimii 10—15 ani, odată cu extensia măsurilor de terapie și dializă extrarenală, cînd s-a observat apariția unei serii de complicații supurate, locale, regionale sau la distanță, ce îmbrăcau forme mergînd de la supurații localizate pînă la supurații bronho-pulmonare, endocardite bacteriene, septico-pioemii și șoc septic. Astfel, se conturează un nou cadru patologic, cunoscut în literatura de specialitate sub denumirea de patologie infecțioasă de cateter.

**Patogeneză.** Tromboflebita septică poate începe ca o inflamație perivasculară de aspect supurativ sau infiltrativ ce duce la leziuni endoteliale, formare de trombi, invazie bacteriană a acestuia, lichefierea și fragmentarea acestuia cu eliberare în circulație de viitori emboli septici. Extensia trombozei este variabilă, mergînd de la ramificațiile periferice pînă la trunchiurile centrale.

Contaminarea septică a trombului, de proveniență endo- sau exogenă, reprezintă sursa unor complicații de gravitate și evoluție imprevizibilă. Geneza procesului patologic poate îmbrăca două forme, forma invaziei exogene și forma leziunilor primitive endogene, cu colonizare secundară microbiană. Intricarea celor două forme lezionale creează numeroase aspecte patogenice.

**Tabloul clinic** diferă în funcție de localizarea procesului patologic.

Scanned with OKEN Scanner

În tromboflebita superficială întîlnim fenomene inflamatorii și supurative la nivelul porții de intrare, însoțite de frisoane, febră, stare septică. Investigația bacteriologică arată, cel mai adesea, stafilococ auriu, streptococ piogen, fungi, mai rar enterobacteriacee. Precizarea diagnosticului se face prin prelevarea de culturi atît de la nivelul cateterului, cît și de la nivelul ariei de implantare a acestuia, iar diferențierea între tromboflebita supurată și nesupurată presupune explorare chirurgicală cu investigarea leziunilor proximale în vederea depistării prezenței puroiului.

Tromboflebita pelviană supurată se conturează ca entitate clinică între anii 1894—1940 în urma lucrărilor lui Sippel, Lequeux, Chomé, Jeannin, Watson, Mondor și reprezintă un capitol foarte disputat din punct de vedere etio-patogenic, diagnostic și terapeutic, în special, în care se găsește conduita chirurgicală, ca urmare a publicațiilor lui Trendelenburg, Proust, Robin, Collins. Considerată dispărută odată cu extensia folosirii antibioticelor, ea pune actualmente probleme dificile etiopatogenice și terapeutice. După 1961 încep să apară în literatură tot mai multe publicații privind patologia emboligenă septică cu punct de plecare tromboflebita supurată pelvină *post abortum* și *post partum*. Lucrările lui Newman, Leger și Collins reiau din nou în discuție problema ligaturilor venoase în cadrul terapiei complicațiilor septice emboligene ce însoțesc infecția puerperală.

Tromboflebita septică pelvină stă la baza tuturor cazurilor de septico-piemie și septicemie, *post abortum* sau *post partum* la o femeie fără altă patologie imunitară sau infecțioasă. Tabloul clinic general este dominat de starea septică, frisoane, febră etc. La acestea se adaugă hemoculturi pozitive și însămînțări pulmonare, hepatice sau cerebrale secundare. În practică, se exclud din cadrul tromboflebitelor septice pelvine bacteriemiile

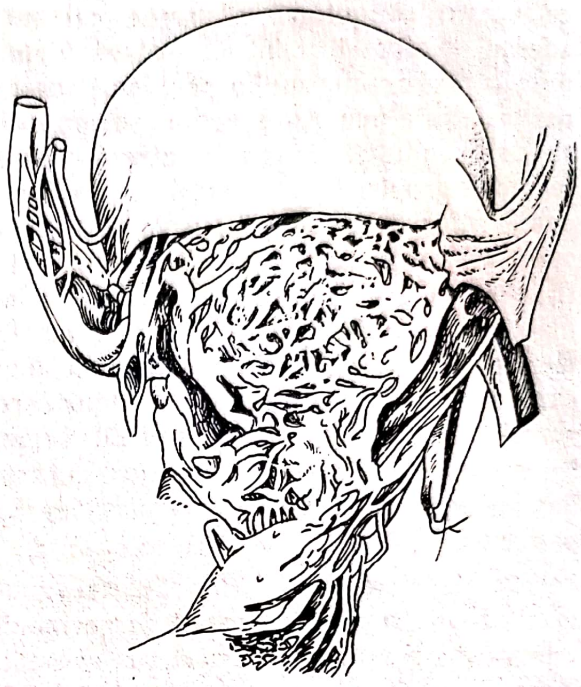


*Fig. 67.* — Vascularizația miometrială în sarcină (după Farabeuf).

tranzitorii, spontane sau determinate de golirea cavității uterine, precum și însămînțările loco-regionale, cu toate că aceste cazuri, procesul septic tromboflebitic joacă un rol important.

Reilly și Grislain în 1947 descriu tromboflebita pelvină supurată ca un proces trombotic infecțios cu evoluție progresivă, ce prinde într-un interval de timp, de la cîteva zile pînă la cîteva săptămîni, marile colectoare pelvice și vena cavă inferioară.

Leziunea uterină însoțitoare este reprezentată de endometrita *post abortum* sau *post partum* cu sau fără prezența de resturi ovulare sau placentare, cu sau fără asocierea proceselor septice-vasculo-interstițiale, decelabile clinic. Patologia infecțioasă endometrială poate apare deci însoțită de resturi ovulare sau placentare sau poate îmbrăca aspectul unei inflamații reziduale, rămasă după evacuarea cavității în cadrul căreia grefa septică este reprezentată de procesele vasculo-interstițiale, miometriale și endometriale, ceea ce face

ca aceste complicații să scape cel mai adesea explorării clinice. Aceste forme pun în fața practicianului probleme foarte delicate din punct de vedere diagnostic și de conduită deoarece uterul apare foarte apropiat de normal ca volum, colul refăcut, frecvent scurgerile endocervicale sînt nesemnificative cantitativ și calitativ, iar manifestările reactive inflamatorii periuterine, neconcludente. În fața acestui tablou clinic obstetricianul este tentat cel mai adesea să considere rezolvată poarta de intrare sau să afirme, în mod foarte generic, diagnosticul de inflamație reziduală *status post abortum* sau *post partum*.

Factorii etiologici ai tromboflebitei supurate pelvine sînt reprezentați de germenii infecțioși ce complică nașterea și avortul, în cadrul cărora un rol important îl ocupă anaerobii grampozitivi și negativi, stafilococul și enterobacteriaceele.

Tromboflebita supurată apare după infecții amniotice, aplicații de forceps, retenție de resturi placentare, manevre peripartale, endo-cervico-uterine, avort provocat, intervenții chirurgicale, operații cezariene, sîngerări *post partum*, leziuni cervicale. Debutul are loc cel mai adesea la 5—10 zile de la agresiunea infecțioasă contaminată. Cazurile cu debut peste 10—12 zile de la actul chirurgical și agresiunea infecțioasă contaminantă sînt încadrate în formele clinice de septicemie cu evoluție în doi timpi.

Apariția înainte de ziua a 4-a este rară, ea întîlnindu-se în aproximativ 15—20% din cazuri. Complicația septicemică precoce cu punct de plecare tromboflebită pelviană, se manifestă cel mai frecvent sub forma septicemiilor supraacute și a șocului septic.

Leziunile pelvigenitale întîlnite în tromboflebita supurată constau în:

— scurgeri sero-sanguinolente, pînă la purulente, endocervicale;
— dureri hipogastrice;
— fenomene vezicale;
— fenomene recto-anale;
— dureri subombilicale la palpare, cu apărare reactivă;
— dureri predominante la nivelul coarnelor uterine;
— balonare abdominală, hipogastrică, ce pune problema diagnosticului diferențial cu pelviperitonită.

Explorarea genitală prin examenul cu specul, tușeu vaginal și rectal, furnizează date variabile, în funcție de momentul efectuării, vîrsta sarcinii, vacuitatea cavității uterine, consistența, mobilitatea și sensibilitatea uterului, împăstări ale fundurilor de sac, sensibilitate. În mod excepțional se poate întîlni semnul clasic de cordoane venoase trombozate, situate retrospinos către articulațiile sacro-iliace. Mai frecvent se conturează infiltrate parametriale dureroase, a căror etichetare diagnostică nu poate fi făcută decît evolutiv prin corelarea examenului local cu investigațiile clinice și de laborator, repetate la interval de 2—3 zile.

În concluzie, tabloul clinic al tromboflebitei supurate pelviene este polimorf, nespecific și variabil. El poate merge de la prezența zonelor de indurare cu caracter de cordon inflamator, sensibil, dur, cu topografia menționată, pînă la lipsa oricărui element clinic.

Exacerbarea fenomenelor septice apărute după examenul genital sau după golirea cavității uterine în cazurile asimptomatice va lua în considerație posibilitatea unei complicații septice venoase pelvine. Aceste fenomene pot îmbrăca manifestări variate de la frisoane și febră pînă la șoc septic, sever. Insistăm asupra acestor complicații inexplicabile severe cu evoluție imprevizibilă, deoarece ele apar frecvent, mai ales cu ocazia manevrelor instrumentale de golire a cavității uterine în cadrul avortului incomplet, cu sau fără exteriorizarea clinică a elementelor de semnătură infecțioasă.

Scanned with OKEN Scanner

**Morfopatologie.** Afectarea vasculară pelvină, ovariană şi uterină, în cadrul complicaţiilor infecţioase din patologia obstetricală, este reprezentată în proporţii sensibil egale din punctul de vedere al repartiţiei topografice, iar la 40—50% din cazuri afectarea utero-ovariană este simultană. Localizarea complicaţiilor la venele iliace externe şi primitive este rară.

Collins, pe 70 de cazuri studiate, arată prinderea venei cave inferioare în 9 cazuri, pe o distanţă de 5—6 cm, începînd de la origine. Afectarea venei ovariene poate indica prezenţa complicaţiilor tromboflebitice la nivelul venelor renale şi venei cave inferioare.

Chome şi Collins au arătat că prinderea tromboflebitică interesează predominant venele uterine şi ovariene, cu implicarea concomitentă a venelor mezosalpingiene în 2/3 din cazuri. Extensia complicaţiilor tromboflebitice la venele profunde ale membrelor inferioare şi la celelalte aferente iliace este rară.

Foarte frecvent patologia tromboflebitică septică pelvină îmbracă aspectul local de leziune reziduală, al cărui diagnostic de evolutivitate nu poate fi pus decît retrospectiv, odată cu descoperirea unor complicaţii pulmonare, renale, septico-pioemice sau şoc septic.

**Diagnosticul pozitiv** se bazează pe anamneză, examene clinice generale şi genitale, radiologice, bacteriologice, şi investigaţii complete de laborator. Deseori, afecţiunea se exteriorizează printr-o complicaţie septică metastatică — pulmonară, cerebrală, endocardică — a cărei etiologie, la prima vedere, nu are nici o legătură cu tabloul patologic genital.

**Diagnosticul diferenţial** va avea în vedere inflamaţiile anexiale, pelviperitonitele, flegmoanele de ligament larg, abcesele de ligament larg.

**Tratamentul** proceselor septice tromboflebitice, superficiale sau profunde, va fi corelat cu datele investigaţiilor anamnestice, clinice şi de laborator. Respectarea tuturor măsurilor de asepsie şi antisepsie în momentul introducerii unui cateter endovenos, asigurarea îngrijirii corespunzătoare a acestuia prin folosirea unguentelor de neomicină, polimixină, bacitracină, aplicate zilnic, precum şi prelevarea la 2—3 zile a probelor bacteriologice, cu menţinerea condiţiilor de sterilitate, care să împiedice colonizarea bacteriană, înlătură frecvent pericolul tromboflebitei septice. Profilaxia tromboflebitei profunde cuprinde totalitatea măsurilor menite să prevină contaminarea cervico-endometrială şi a plăgilor operatorii sau obstetricale.

**Tratamentul curativ** constă în măsuri terapeutice medicale, terapie antibiotică, în funcţie de localizare, datele lamei colorate gram, culturile de la nivelul soluţiilor de continuitate, evoluţia sub tratament.

Tratamentul antiinfecţios, în cadrul tromboflebitei superficiale, va avea în vedere extensia şi durata în funcţie de localizarea procesului tromboflebitic şi răsunetul acestuia. Schemele terapeutice constau în asocieri de peniciline semisintetice, în doze mergînd între 50 şi 200 mg/kilocorp şi gentamicină în doze de 3—5 mg/kilocorp. O altă schemă preconizează asocierea de cefalosporine, în doze de 50—250 mg/kilocorp cu kanamicină — 1 g/24 de ore. Frecvent, la tratamentul medical se va asocia tratamentul chirurgical care constă în ligatură venoasă sau excizia porţiunii trombozate sau a trombilor infectaţi.

Schema de tratament antibiotic a tromboflebitei pelvine supurate presupune asociaţii terapeutice adecvate profilului bacteriologic, între care menţionăm asocierea penicilinei G, în doză de 5—20 milioane/24 de ore cu cloramfenicol în doză de 25 mg pînă la 100 mg/kilocorp. O altă formulă constă în asocierea eritromicinei — 10—50 mg/kilocorp + tetraciclină—10—25 mg/kilocorp. Se mai preconizează, de asemenea, asocierile penicilină semisintetică +

Scanned with OKEN Scanner

oligozaharide precum și asocieri clindamicină + oligozaharide. Durata tratamentului este variabilă. În general, în caz de complicații de tip septico-pioemic se preconizează ca acesta să fie continuat minimum 2 săptămîni după normalizarea temperaturii.

Tratamentul heparinic, care constă în administrarea i.v., în perfuzii, a unor doze de 10—20 mg/kilocorp/24 de ore este foarte contestat din punctul de vedere al eficienței terapeutice.

În general, instituit precoce și în doze corespunzătoare pare a reprezenta o componentă terapeutică adjuvantă prețioasă.

Tratamentul chirurgical este indicat mai ales în cazurile de eșec ale tratamentului medical. Datele actuale permit conturarea a trei mari aspecte de indicații terapeutice:

— persistența hemoculturilor pozitive;

— persistența tabloului septico-pioemic cu hemoculturi negative;

— prezența de embolii pulmonare sau fenomene de insuficiență acută pulmonară generate de acestea.

Individualizarea tratamentului se va face în funcție de datele explorării clinice genitale (uterine, parametriale, anexiale) și peritumorale, cu excluderea altor focare ce pot determina sau întreține tabloul septico-pioemic.

## Septico-pioemia

Se manifestă ca o complicație infecțioasă generală cu instalare progresivă sau evidențiată după un interval de sănătate aparentă. Septico-pioemia reprezintă de fapt cadrul esențial al infecțiilor puerperale descrise de Semmelweiss, Widal, Lemièrre etc. Punctul de plecare este reprezentat de infecția endometrială, cervicală, tromboflebita utero-pelviană. Debutul are loc la 3—5 zile de la manevrele abortive, fiind situat, deseori, între zilele 5—10. Frecvent, primele semne apar în momentul sau după golirea cavității uterine, efectuată sub acoperire antibiotică neadecvată sau insuficientă, ca doză sau durată. Apariția unei complicații septico-pioemice presupune prezența țesutului ovular infectat în cavitatea uterină, timp de minimum 48—72 de ore. Bacteriologia septico-pioemiilor din patologia obstetricală prezintă aspecte evolutive diverse, de la o etapă la alta.

Tabloul clinic cuprinde manifestări pelvigenitale, septicemice, pleuro-pulmonare, difuze sau colectate, manifestări de tip endocardic acut sau subacut, cu afectare mitrală sau tricuspidiană. Endocardita tricuspidiană trece deseori neobservată deoarece simptomatologia este ștearsă și nespecifică.

Stabilirea diagnosticului endocarditei tricuspidiene este însoțită de apariția unor complicații severe, cum ar fi:

— modificări ale zgomotelor cardiace cu apariția unui suflu sistolic ce suferă transformări progresive din punct de vedere al sediului, intensității și propagării, care se evidențiază în inspirație și se accentuează zi de zi;

— tulburări hemodinamice determinate de leziunile valvulare;

— modificări radiologice;

— semne de insuficiență cardiacă dreaptă, turgescență jugulară pulsatilă, hepatomegalie, reflux hepato-jugular;

— edeme, ascită, subicter, care, însă sînt semne foarte tardive.

Investigațiile paraclinice vor preciza natura leziunii, alterarea hemodinamică, deși chiar cu ajutorul presiunilor intracavitare drepte, confuziile diagnostice între insuficiența tricuspidiană funcțională secundară unei embolii pulmonare și cea organică sînt posibile.

Patologia endocarditică mitrală îmbracă aspectele clasice cunoscute iar formele particulare de manifestare sînt descrise amănunțit în cartea « Actualități de pato-

Scanned with OKEN Scanner

logie cardio-vasculară », apărută în Editura medicală, 1976 (sub red. V. Cunescu și colab).

Tratamentul septico-pioemiilor atît profilactic, cît și curativ, respectă principiile terapiei septicemiilor.

Tratamentul chirurgical suscită numeroase discuții, mai ales în ceea ce privește tipul intervenției, momentul intervenției, profilaxia complicațiilor legate de intervenție.

Stabilirea indicației chirurgicale prezintă dificultăți, deoarece complicațiile septico-pioemice cu poartă de intrare genitală apar, deseori, după rezolvarea procesului patologic obstetrical.

Manifestările pelvi-genitale specifice, care să susțină necesitatea rezolvării chirurgicale, lipsesc frecvent. De aceea, indicația chirurgicală va fi făcută în funcție de datele explorărilor complexe ce permit stabilirea punctului de plecare a metastazelor septice. Această indicație este valabilă în condițiile unui tratament riguros condus. Repetarea emboliilor pulmonare ridică problema momentului indicației operatorii și a atitudinii tactice și tehnice.

Chiuretajul uterin va fi indicat ori de cîte ori se consideră că la baza leziunilor stau procese septice endocavitare, legate de prezența de resturi ovulare sau placentare, pe un uter indemn de leziuni. Dificultatea în aprecierea extensiei și naturii leziunilor la nivelul structurilor endometriale profunde și miometriale, precum și al formațiunilor vasculare, uterine și parametriale fac foarte dificilă stabilirea corectă a cazurilor ce beneficiază de o intervenție de exereză, cum ar fi histerectomia totală. Indicația histerectomiei totale, în procesele de tromboflebită septică uterină, va fi rezervată cazurilor cu diseminări septico-pioemice persistente, complicațiilor pulmonare recidivante, atunci cînd sînt excluse alte surse secundare de contaminare. În aceste cazuri, intervenția va consta în histerectomie cu anexectomie, realizîndu-se, astfel, dublul obiectiv de interceptare a diseminării ovariene și uterine.

Ținînd seama de aceste date, stabilirea indicației operatorii se va face numai după o conturare foarte precisă a tuturor aspectelor locale și sistemice, precum și după evaluarea riscurilor și beneficiilor intervenției. Important este ca intervenția să fie făcută la timp, pentru ca bolnavul să poată profita de avantajele ei. Intervențiile temporizate, făcute în ultimă instanță, prezintă numeroase dezavantaje, ele grăbind, deseori, evoluția fatală.

Atunci cînd leziunile utero-anexiale reprezintă sursa întreținerii complicației septico-pioemice și cînd acestea sînt bine delimitate, rezolvarea prin histerectomie cu sau fără anexectomie apare ca singura soluție corectă. Frecvent, diseminarea septico-pioemică poate fi prevenită printr-un drenaj corespunzător al colecțiilor supurate peritoneale sau parametriale.

Ligatura venelor ovariene și venei cave inferioare continuă să fie foarte discutată. Din punctul de vedere al individualității se discută dacă se va practica ca intervenție izolată sau ca procedeu asociat unei histerectomii. Ca intervenție izolată este indicată în caz de bacteriemii persistente cu însămînțări pulmonare repetate. Ligatura ca intervenție asociată histerectomiei totale este indicată în toate cazurile de septico-pioemii cu diseminări metastatice la distanță, în care patologia utero-pelviană justifică intraoperator asocierea celor două procedee.

Considerăm că problema ligaturilor venoase trebuie privită diferențiat în cadrul procedeelor chirurgicale adresate uterului și anexelor, iar practicarea ca procedeu de sine stătător nu justifică riscurile impuse de șocul operator și anestezic, față de avantajele oferite de intervenția în sine.

Scanned with OKEN Scanner

# 7. Infecțiile retroperitoneale în practica obstetricală

**Definiție.** Includem în această categorie de complicații infecțioase totalitatea proceselor septice situate în spațiul delimitat de peritoneul parietal lombo-pelvian și structurile fasciale ce delimitează și acoperă diafragmul pelvian.

**Generalități.** Infecțiile țesutului pelvi-subperitoneal reprezintă o complicație obstetricală gravă ce pune în fața practicianului probleme dificile diagnostice și terapeutice. Problemele diagnostice sînt legate mai ales de gradul extensiei locoregionale și la distanță, precum și de suportul lezional. Dacă infecția peritoneală are o serie de particularități clinice ce facilitează stabilirea diagnosticului, în cazul localizării retroperitoneale tabloul este mult mai șters sau mascat de fenomene de ordin general, cu participarea, în grade diferite, a alterărilor metabolice și parenchimatoase sistemice.

Înțelegerea particularităților comportamentului țesutului conjunctiv pelvi-subperitoneal în agresiunile infecțioase, precum și a multiplelor aspecte anatomo-clinice întîlnite în practică, presupune în primul rînd o delimitare anatomică a acestui vast teritoriu conjunctiv, care în linii generale poate fi definit ca regiunea vasculo-conjunctivă situată între ridicătorii anali și mușchiul diafragm. Acest teritoriu vast, ce realizează joncțiunea morfo-funcțională între structurile musculo-aponevrotice parietale și cele mezotelio-reticulo-endoteliale peritoneale, cu delimitările menționate, este împărțit în două mari regiuni:

— regiunea pelvi-subperitoneală, în care sînt incluse totalitatea structurilor viscerale și vasculare conjunctive situate între diaframul pelvian și peritoneul parietal pelvian;

— regiunea lombară, în care intră structurile viscerale, vasculare și conjunctive situate între vertebra toracală XII, marginea inferioară a coastei a XII-a, cranial, și cu limita inferioară avînd următoarele repere: vertebra sacrală I și coasta iliacă. Peretele anterior al regiunii lombare este reprezentat de peritoneul parietal posterior, în timp ce peretele dorsal este format de mușchii șanțurilor vertebrale și coloana vertebrală. Structurile viscerale cuprinse în zona lombară sînt în partea dreaptă — duodenul, colonul ascendent, rinichiul și ureterul drept, în timp ce în stînga întîlnim colonul descendent, rinichiul și ureterul stîng.

Aceste două regiuni comunică între ele, precum și cu o serie de regiuni topografice adiacente antero-laterale, subperitoneale. Regiunea crurală anterioară, regiunea fesieră și regiunea antero-laterală subperitoneală reprezintă ariile de comunicare ale spațiului conjunctiv pelvi-subperitoneal.

Contaminarea țesutului conjunctiv pelvi-subperitoneal poate da naștere la diverse procese patologice a căror prezentare facilitează cunoașterea aspectelor clinice întîlnite în practică (fig. 68).

**Etiologie.** Sursele cele mai frecvente de contaminare a țesutului conjunctiv pelvi-subperitoneal sînt rperezentate de traumatismele mucoaselor cervicală, endometrială și vaginală. Aceste traumatisme apar cu ocazia parturiției, avortului delictual și uneori și în cadrul avortului spontan. Lezarea integrității mucoasei antrenează contaminarea imediată a acesteia cu întregul cortegiu de fenomene inflamatorii la poarta de intrare, cu participarea sub forme diferite a teritoriilor conjunctivo-vasculare pelvi-subperitoneale (fig. 69, 70). În practica obstetricală, patologia pelvi-subperitoneală apare mai ales în

Scanned with OKEN Scanner

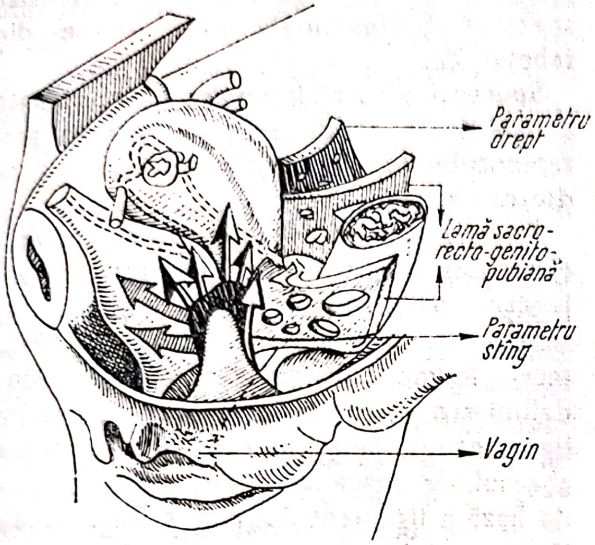



Fig. 68. — Țesutul conjuctiv pelvi-subperitoneal (după Ombredanne și Testut).

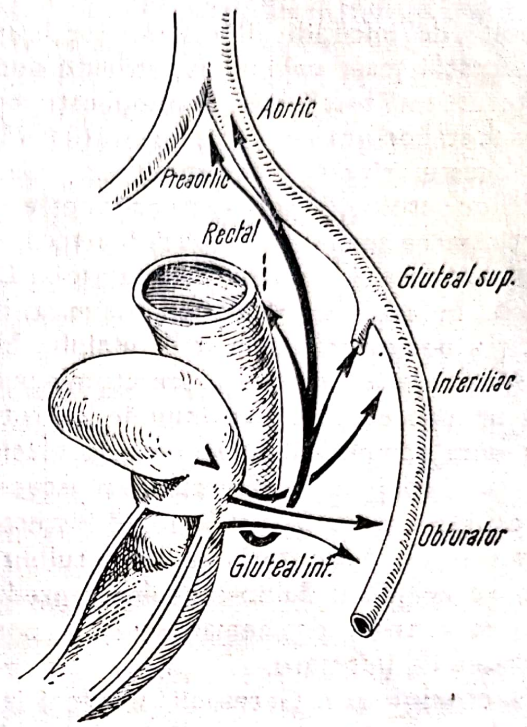



Fig. 69. — Drenajul limfatic cervical (după Friedmann).

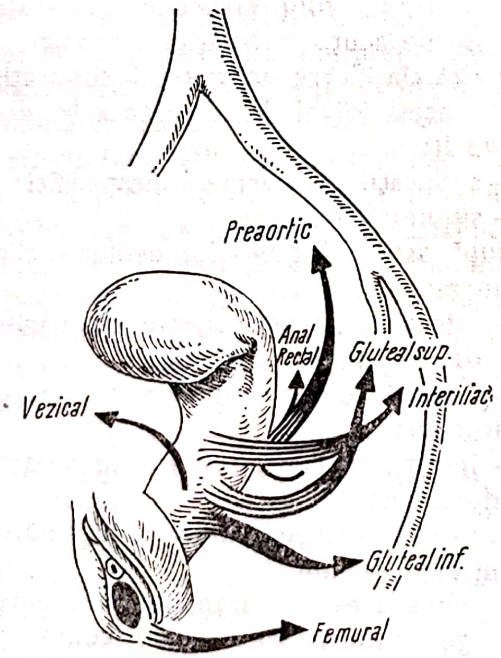



Fig. 70. — Drenajul limfatic vulvo-vaginal (după Friedmann).

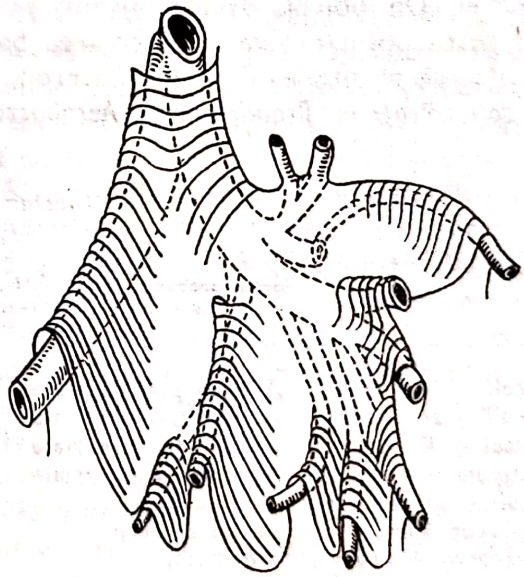


Fig. 71. — Tecile conjunctive perivasculare hipogastrice (după Honlacque).

infecțiile amniotice, avortul toxico-septic, intervențiile obstetricale cu traumatisme mari de țesuturi moi, în caz de suturi incorecte ale mucoaselor rupturilor comisurale, de hemostază necorespunzătoare, care permite formarea de hematoame ce se suprainfectează. O altă circumstanță care merită atenție deosebită este repre-

zentată de infecțiile difuze sau localizate ale acestui țesut conjunctiv, apărute după histerectomii totale pentru complicații septice postabortum sau postpartum (fig. 71). În aceste situații superpozarea modificărilor patologice pelvi-subperitoneale cu participarea seroasei complică foarte mult diagnosticul și decizia terapeutică. De aceea, în cazul apariției fenomenelor de iritație peritoneală la nivelul etajului abdominal inferior, după o histerectomie pentru un proces septic, ce impune cercetarea unei complicații infecțioase la nivelul țesutului conjunctiv subperitoneal. Aceeași investigație se va face și în cazul histerectomiilor de hemostază, în care tulburările de echilibru fluido-coagulant, predispun la apariția de hematoame cu posibilitatea de infectare.

**Bacteriologie.** Germenii patogeni izolați din supurațiile cu localizare la nivelul țesutului conjunctiv subperitoneal sînt reprezentați de asociații multiple de aero- și anaerobi grampozitivi și gramnegativi. De obicei, determinismul etiologic este polimicrobian. Cercetarea bacteriologică atentă evidențiază enterococi, *E. coli*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Aerobacter*, *Bacteroides*, stafilococi, mai rar streptococi sau alți germeni. Într-o analiză bacteriologică a unui număr de 37 de cazuri cu procese septice pelvi-subperitoneale urmărite în Clinica Polizu a fost evidențiat spectrul bacteriologic care reiese din tabelul 22.

*Tabelul 22*

| Germeni patogeni | Forma anatomoclinică a infecției | Nr. cazuri |
|---|---|---|
| *E. coli* + enterococ | Abcese parametriale | 9 |
| *E. coli* + stafilococ | Abcese parametriale | 7 |
| *Proteus* + *E. coli* | Abcese parametriale | 2 |
| *Bacteroides* + *E. coli* | Abcese parametriale | 2 |
| *E. coli* + enterococ + stafilococ auriu | Flegmoane de parametru | 7 |
| Enterococ + *Proteus* | Flegmoane de parametru | 3 |
| *E. coli* + clostridii netipizate | Flegmoane de parametru, abcedate | 2 |
| Asociații bacteriene complexe cu testare neadecvată de anaerobi evidențiate prin culturi sterile | Abcese | 2 |
| | Flegmoane | 3 |
| | | 37 |

Spectrul bacteriologic are o importanță deosebită în conducerea și dirijarea tratamentului antiinfecțios și adoptarea conduitei chirurgicale.

**Forme clinice.** După aspectul modificărilor morfopatologice ale țesutului conjunctiv pelvi-subperitoneal, complicațiile septice de la acest nivel îmbracă două mari forme: procese patologice bine delimitate, încadrate în categoria abceselor ligamentului larg, cu cele două entități, abcesul de teacă hipogastrică și abcesul de bază a ligamentului larg, și flegmoanele ligamentului larg, cu extensie diferită para- și retrouterină.

După tipul evoluției procesului, distingem forme acute, subacute și cronice.

O altă clasificare delimitează supurațiile de la acest nivel în următoarele două categorii:

— supurații cu germeni nespecifici;
— supurații bacilare.

După aspectul tabloului evolutiv clinic distingem:

— infecții retroperitoneale cu manifestări de tip septic pioemic;
— infecții retroperitoneale cu sindrom peritoneal;
— infecții retroperitoneale cu sindrom predominant urinar;
— infecții retroperitoneale cu sindrom de intestin terminal.

În afara acestor parametri mai putem distinge o subdivizare a acestor complicații în funcție de cadrul patologiei obstetricale în care se dezvoltă, deosebind următoarele entități:

— supurații sau flegmoane retroperitoneale secundare unui avort, cu sau fără afectarea integrității organului gestant (soluții de continuitate infectate);

Scanned with OKEN Scanner

— supurații sau flegmoane apărute după o naștere spontană cu o patologie de travaliu (durată mare a travaliului, ruptură prematură de membrane);

— infecții apărute după intervenții obstetricale (aplicații de forceps, embriotomii);

— procese septice ce complică evoluția unei operații cezariene.

**Simptomatologie.** Fenomenele clinice subiective și obiective îmbracă forme diferite de exteriorizare, ele putînd fi grupate în două mari categorii:

1. *Manifestări la poarta de intrare*, cînd se impune explorarea atentă a stării mucoasei vaginale, cervicale, a scurgerilor endocervicale și cu care ocazie se depistează elementele de inflamație acută supurată sau necrozantă, soluțiile de continuitate ce reprezintă poarta de intrare, precum și caracterul septic, putrid, mirositor al scurgerilor endocervicale. Explorarea prin tușeu vaginal va confirma modificările de tip inflamator infiltrativ la nivelul fundurilor de sac laterale ale țesutului conjunctiv paravaginal, cu caracterul lor difuz greu delimitabil, cu o consistență mergînd de la elastic infiltrativ pînă la dur lemnos, cu sau fără prezența de zone de fluctuență, sensibilitate de intensitate variabilă la palpare și la tentativele de mobilizare cervico-uterină. Confirmarea topografiei parametriale, precum și completarea investigației vaginale, se vor realiza prin explorarea obligatorie prin tușeu rectal. Explorarea uterului indică modificări de volum, consistență, sensibilitate, de grade diferite, cu sau fără posibilitatea de delimitare, în funcție de tipul procesului inflamator și de extensia sa periuterină. Deseori, explorarea evidențiază semne de participare inflamatorie a fundului de sac Douglas.

Palparea abdominală poate pune în evidență existența procesului inflamator numai cînd acesta atinge dimensiuni mari sau caracteristicile unei supurații circumscrise, cu evoluție hipogastrică, în apropierea uneia din arcadele inghinale. Alteori, explorarea clinică evidențiază zone de tumefacție și fluctuență în regiunea fesieră, cu caracterele unui abces cald, punînd probleme de diagnostic diferențial cu complicațiile infecțioase determinate de injecțiile intramusculare.

În Clinica Polizu am întîlnit trei cazuri de procese septice cu caracterele unui flegmon de ligament larg, abcedat secundar și fuzat în loja fesieră. De asemenea, tot aici am întîlnit două cazuri de flegmoane de ligament larg abcedate și fuzate în regiunea antero-medială a coapsei.

Alături de manifestările specifice pelvigenitale întîlnim participarea, în grade diferite, a viscerelor învecinate, sub forma manifestărilor inflamatorii iritative, cistouretrale și recto-sigmoidiene.

2. *Manifestări generale*, care îmbracă aspectul unei stări septice caracterizate prin frison, febră, transpirații nocturne, modificări cardio-vasculare și pulmonare, ce pot ajunge pînă la tabloul unei septicemii, septico-pioemii sau șoc septic.

**Diagnostic.** Stabilirea diagnosticului de procese supurate pelvi-subperitoneale presupune coroborarea datelor anamnestice cu elementele de explorare clinică și datele de laborator.

Elementele anamnestice evocative sînt reprezentate de datele referitoare la avort, naștere, intervenții obstetricale sau chirurgicale.

Se vor cerceta cu mare atenție sindromul dureros lombo-abdominal, localizarea inițială a durerilor, ariile de difuziune ale acestora, hipogastrice, fosele iliace, sacroiliace, coxo-femurale, genunchi etc.

De asemenea, explorarea atentă clinică a manifestărilor genitale, a fenomenelor de iritație peritoneală, în corelație cu elemente septice sistemice, permite stabilirea naturii procesului septic și a formei sale evolutive. Completarea diagnosticului presupune investigare bacteriologică, efectuată prin prelevări de la nivelul scurgerilor endocervicale și de la nivelul colecției

Scanned with OKEN Scanner

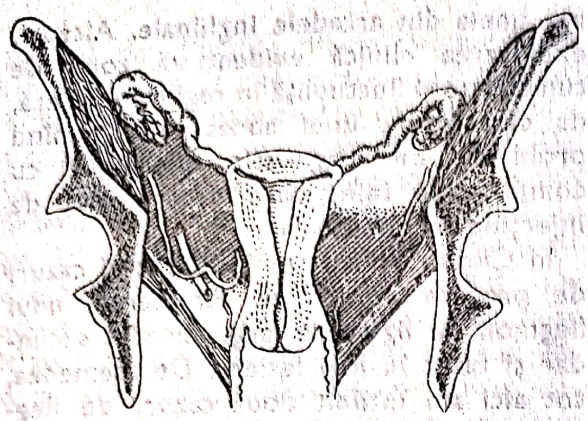


*Fig. 72.—Abces de ligament larg superior (teacă hipogastrică).*

supurate, precum și prin investigări hematologice, cu cercetarea dinamică a evoluției curbelor leucocitare, a vitezei de sedimentare, a modificărilor hemoglobinei și hematocritului. În general, aceste supurații sînt însoțite de leucocitoză cu neutrofilie și anemie de diferite grade. Tabloul proteic sanguin arată, adeseori, o scădere a proteinelor serice, cu modificarea raportului albumine/globuline. Viteza de sedimentare a hematiilor este foarte crescută.

Urmărirea acestor modificări sanguine timp de 3—5 zile permite completarea tratamentului în funcție de evoluție.

În infecțiile severe cu aspect septicemic, hemocultura pune în evidență, adeseori, prezența de germeni, precizînd agentul etiologic al septicemiei.

Un examen paraclinic foarte important este reprezentat de explorarea radiologică. Interpretarea examenului radiologic presupune prudență și experiență, chiar în cazul abceselor de psoas, în care se pune mare accent pe dispariția umbrei musculare. Abcesele mari, cu imagini hidro-aeriene, permit deseori diagnosticul radiografic, dar, din păcate, asemenea situații sînt rare. În cazul prezenței acestei imagini, stabilirea topografiei se va face prin examen radiologic în decubit lateral. În caz de procese infecțioase cu răsunet visceral de vecinătate — vezical, intestinal — se va apela la examenul radiologic cu substanță de contrast (urografie, irigografie).

În ceea ce privește limfografia și insuflația aerică retroperitoneală, acestea sînt foarte dezbătute, neintrate în practică, chiar riscante.

Explorarea ultrasonică Scan A și B aduce o serie de date utile în diagnosticul colecțiilor retroperitoneale. Experiența publicată în literatură de diverși autori este redusă și de aceea nu putem elabora concluzii.

**Diagnosticul diferențial.** Infecțiile retroperitoneale pun probleme dificile de diagnostic diferențial cu o serie de entități, între care menționăm limfadenitele, chisturile retroperitoneale, anevrismele vasculare, limfo-reticulopatiile abdominale maligne (boală Hodgkin, reticulosarcom), procesele infecțioase supurative intraperitoneale, patologia infecțioasă vezicală, patologia de intestin terminal.

**Localizarea topografică a supurațiilor retroperitoneale.** În funcție de regiunea anatomică afectată, care reprezintă punctul de inoculare septică, putem distinge următoarele forme patologice:

— abcese subfrenice;
— abcese retromezenterice;
— abcese perinefretice (prerenale, intrafasciale și retrofasciale);
— abcese presacrate, înalte și joase;
— abcese de ligament larg, superioare și inferioare;
— abcese prevezicale;
— abcese vezico-uterine;
— abcese recto-vaginale;
— abcese de psoas, care pot fi extrafasciale sau subfasciale, cu fuzare în triunghiul Scarpa.

Primele trei entități fac parte din patologia infecțioasă a regiunii lombare, în timp ce restul se încadrează în procesele septice extraseroase ale regiunii pelvigenitale (fig. 72).

**Evoluție.** Direcțiile evolutive ale complicațiilor infecțioase ale țesutului con-

junctiv pelvi-subperitoneal sînt reprezentate de: retrocedarea fenomenelor inflamatorii, dezvoltarea unui flegmon, abcedarea, evoluția spre o septico-ploemie, fuzarea în peritoneu, fuzarea în regiunile învecinate prin intermediul tecilor conjunctivo-vasculare, deschiderea spontană în rect sau vezică, evoluția spre un șoc septic sever.

**Tratamentul.** Datorită irigației bogate și particularităților fluxului hemodinamic din această regiune, infecțiile țesutului conjunctiv pelvi-subperitoneal facilitează diseminarea vasculară a infecției, cu apariția metastazelor septice sau a tulburărilor severe microcirculatorii sistemice. De aceea, se impune adoptarea unor măsuri terapeutice, profilactice și curative complexe, menite să preîntîmpine apariția lor sau, în cel mai rău caz, să oprească evoluția acestora.

*Tratamentul profilactic* este reprezentat de totalitatea măsurilor de asistență obstetricală ambulatorie și în staționar menite să prevină complicațiile infecțioase legate de avort și de parturiție. O dispensarizare corectă a gravidei, cu o îndrumare corespunzătoare precoce, precum și o dirijare adecvată a travaliului, cu respectarea tuturor normelor de asistență obstetricală, permit diminuarea incidenței acestor complicații.

Măsurile de igienă gravidică, alimentația, corectarea anemiilor joacă un important rol profilactic.

*Tratamentul curativ* cuprinde măsuri medicale și chirurgicale. Măsurile medicale constau în tratamentul antiinfecțios condus în funcție de rezultatele investigațiilor bacteriologice, ale testelor de sensibilitate și ale evoluției parametrilor clinici și hematologici sub tratament. Antibioticele folosite vor cuprinde asociații care să acopere spectrul microbian cel mai frecvent incriminat în aceste infecții. În cadrul asociațiilor mai frecvent utilizate menționăm penicilină+kanamicină, ampicilină+kanamicină, penicilină+gentamicină, ampicilină+gentamicină (în special pentru enterococ), clindamicină + gentamicină (*Bacteroides+E. coli*), clindamicină+eritromicină, meticilină+kanamicină (stafilococi rezistenți), gentamicină + cefalosporină (stafilococi rezistenți), gentamicină+carbenicilină (*Pseudomonas*).

Tratamentul antimicrobian va fi completat cu măsuri fizioterapice, irigații vaginale cu antiseptice de tip cloramină $2^0/_{00}$, soluții de permanganat $1—2^0/_{0000}$ etc. Se impune corectarea tulburărilor hematologice, proteice, hidroelectrolitice, acidobazice, vitaminice.

O mențiune aparte trebuie făcută pentru imunoterapie, în cadrul căreia se vor administra gamaglobuline nespecifice, precum și pentru imunoterapia de stimulare nespecifică a cărei individualizare presupune amplificarea explorării imunoglobulinice și limfocitare corelată cu testele clinice și cutanate de reactivitate antigenică.

Tratamentul chirurgical constă în incizii cu drenaj a colecțiilor septice, ce pot fi realizate fie pe cale vaginală, în cazul supurațiilor bine delimitate, situate la baza ligamentului larg care bombează printr-unul din fundurile de sac vaginale, fie prin evacuare extraperitoneală, transabdominală, prin incizii parainghinale cu drenaj prin tub de cauciuc. În cazul abceselor fuzate se va încerca un drenaj complex, atît la nivelul zonei de fuzare, cît și la nivelul procesului septic inițial.

Îngrijirea postoperatorie presupune toaleta amănunțită, de două ori pe zi, în primele 2—3 zile, cu schimbarea ulterioară zilnică a pansamentului și cu cercetarea permeabilității drenurilor, a evoluției stării generale și a fenomenelor supurative locale, concomitent cu explorarea hematologică. Se va acorda o atenție deosebită urmăririi evoluției sub tratament a funcției renale și cardio-pulmonare, precum și a indicatorilor de metabolism proteic, hi-

Scanned with OKEN Scanner

dro-electrolitic și a echilibrului acido-bazic. Explorarea complicațiilor de tip septico-pioemic, pulmonare sau endocardice, se va face ori de cîte ori tratamentul general și drenajul chirurgical corect nu determină ameliorarea evoluției. Problemele legate de tromboflebita pelviană și aspectele sale clinice și terapeutice au făcut obiectul unui capitol separat.

**Prognostic.** În cazul în care sînt depistate precoce și se aplică un tratament corect, ele au un prognostic favorabil. În cazul complicațiilor severe, prognosticul se agravează, datorită riscului mare al diseminării, cu instalarea fenomenelor septico-pioemice și a șocului septic.

# 8. Complicațiile infecțioase ale avortului

Cadrul clinic și evolutiv al unui avort infectat este deseori greu de precizat cu ocazia primului examen.

Brewer consideră orice avort incomplet ca potențial infectat, datorită următorilor factori: col deschis, lipsa mucusului cervical, prezența de sînge și țesuturi necrotice în cavitatea uterină, posibilitatea infectării rapide a acesteia prin flora vaginală, perturbările mecanismelor de apărare de la nivelul mucoaselor cervico-endometriale ca urmare a soluțiilor de continuitate produse la acest nivel (tabelul 23).

Incidența complicațiilor infecțioase ale avortului variază foarte mult de la o etapă la alta, precum și de la o arie geografică la alta, în funcție de un cumul de factori economici, sociali, culturali, de politică demografică etc.

Evaluarea corectă a frecvenței și gravității complicațiilor legate de avort presupune mai întîi o precizare a terminologiei.

*Avortul infectat* presupune prezența elementelor clinice de infecție la nivelul uterin și pelvi-genital.

*Avortul septic* presupune prezența tabloului clinic de infecție sistemică cu punct de plecare uterul gravid, incluzînd în această categorie și tulburările micro-

*Tabelul 23*

**Speciile bacteriene care se pot găsi în mod normal în vagin**

| Specii aerobe | Specii anaerobe |
|---|---|
| **Coci grampozitivi** | |
| ** *Staphylococcus* (*aureus* și alții) | ** *Peptostreptococcus* (streptococi anaerobi) Peptococcus |
| ** *Streptococcus* (grupele A, B, C, D, G, *viridans*) | ** *Streptococcus* microaerofil |
| **Coci gramnegativi** | |
| *Neisseria* | ** Veillonela |
| **Bacili grampozitivi** | |
| *Lactobacillus* | ** *Clostridium* |
| **Bacili gramnegativi (nesporulați)** | |
| Haemophilus | ** *Bacteroides (Ristella)* |
| ** *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella** — *Enterobacterium*) | ** *Fusobacterium* *Bifidobacterium* *Actynomices* *Enterobacterium* |
| *Pseudomonas* *Mima* | |
| **Altele** | |
| *Mycoplasma* | |

* Se găsesc mai frecvent în ginecopatii.
** Specii cu potențial patogen mai mare, agenții etiologici mai frecvenți ai avortului septic.

circulatorii antrenate de microorganisme și produsele lor toxice, cu punct de plecare oul infectat.

*Avortul toxico-septic* presupune prezența ntoxicațiilor septice și toxice severe cu punct de plecare oul infectat, exteriorizate prin patologie necrobiotică la nivelul porții de intrare, hemoliză masivă, manifestări hepato-nefretice, complicații toxice cerebrale, miocardice, pulmonare. În geneza avortului toxico-septic intervin agenții microbieni, toxinele lor, precum și produsele de dezintegrare tisulară.

Cu toate aceste precizări de terminologie, în multe cazuri încadrarea nosologică nu poate fi făcută decît retrospectiv.

Simptomatologia de exteriorizare, ca sîngerare, dureri abdominale, cu sau fără febră, stare generală bună, cu elemente minime patologice la examenul genital cu valvele și prin tușeu este necaracteristică complicației infecțioase, creînd astfel impresia clinică a lipsei unui proces infecțios evolutiv, acesta putîndu-se exterioriza în orice moment, dar mai ales cu ocazia unui chiuretaj.

Infecția poate complica atît avortul spontan, cît și avortul provocat, fiind mai frecventă în avortul provocat. În cadrul avortului provocat prin mijloace chimice generale (cum ar fi chinina), decocturi de plante sau diverse alte asociații medicamentoase pot apărea tablouri clinice ce pretează la confuzie cu stările toxico-septice grave. Astfel, de exemplu, tabloul clinic al intoxicației chininice poate preta frecvent la confuzie cu stările septice, deoarece simptomatologia cuprinde grețuri, vărsături, diaree, cefalee, stări confuzive, cianoză, hipotensiune. De asemenea patologia vasculo-renală toxică provocată de chinină sau de decocturi, precum și sindromul hemolitic toxic, pretează la confuzie cu complicațiile toxico-septice hepato-renale.

Procesul infecțios ce complică avortul poate îmbrăca aspecte clinice și evolutive diferite, în funcție de o serie de factori între care menționăm vîrsta sarcinii, tipul avortului, particularitățile germenului patogen, momentul depistării, terapia aplicată, reactivitatea organismului gravidei.

Analiza amănunțită a tuturor circumstanțelor etiologice de apariție a infecțiilor legate de avort este foarte dificil de făcut și de aceea considerăm că precizarea cîtorva aspecte de importanță practică va permite elaborarea unor concluzii care să stea la baza conduitei terapeutice corespunzătoare.

Orice întrerupere a cursului sarcinii este grevată de riscul uneia din cele două complicații majore, infecția și sîngerarea.

Riscul infecțios al avortului crește cu vîrsta sarcinii, el fiind de aproximativ 3—5 ori mai mare în cursul trimestrului al II-lea.

Stallworthy arată că din 27% cazuri de avorturi medicale cu febră tranzitorie, avînd valori peste 38°, 1% au dezvoltat peritonite și 0,8% tromboflebite pelviene.

De Watteville susține că după avortul medical întîlnește endometrita în 0,8% din cazuri, iar complicațiile anexiale în 0,6% din cazuri.

Buckle raportează că după chiuretajul prin vacuum-aspirație a constatat 1,25% pelvi-peritonite.

Cristopher Tietze, într-un raport O.M.S., dă următoarele date privind complicațiile infecțioase ale avortului de indicație medicală: endometrite 1%, salpingite 0,3%, pelvi-peritonite 0,03%, septicemii 0—2%.

Șocul septic reprezintă o complicație rară a avortului terapeutic, el fiind însă frecvent întîlnit în cazul avortului provocat.

În avortul provocat infecția este mult mai frecventă și îmbracă forma complicațiilor grave, severe, de tipul șocului septic, septicemiilor, septico-pioemiilor, peritonitelor generalizate.

Dată fiind diversitatea complicațiilor infecțioase ale avortului, precum și gravitatea evoluției, în scopul îmbunătățirii rezultatelor terapeutice și al profilaxiei

Scanned with OKEN Scanner

complicațiilor grave s-a încercat o încadrare stadială a complicațiilor infecțioase. Aceasta, pe lîngă o serie de dezavantaje legate de neconcordanța între încadrare și evoluție, prezintă totuși importanța practică a unei grupări orientative a numeroaselor cazuri, permițînd codificarea unor măsuri terapeutice corespunzătoare aspectului clinico-evolutiv de etapă al respectivelor cazuri.

În 1952, Burnet propune o clasificare stadială a avortului infectat, distingînd următoarele trei stadii:

1) avort infectat stadiul I;
2) avort infectat stadiul II;
3) avort infectat stadiul III.

În stadiul I infecția este limitată la uter și conținut, în stadiul II procesul infecțios are extensie loco-regională, afectînd structurile parametriale și anexiale, iar în stadiul III procesul infecțios depășește limitele loco-regionale, însoțindu-se de complicații infecțioase peritoneale, septico-pioemie, tromboflebită septică pelviană sau diferite alte complicații de ordin septicemic, ajungînd pînă la șocul septic și insuficiențele viscero-parenchimatoase consecutive acestuia.

Clasificarea lui Burnet prezintă o serie de neajunsuri ce țin de lipsa unor criterii de delimitare precisă între stadii, ignorarea posibilității evoluției neliniare dintr-un stadiu într-altul, lipsa posibilităților de apreciere a direcției evolutive, precum și imposibilitatea de testare a reactivității macroorganismului și a interrelațiilor macroorganism-microorganism.

Pornind de la aceste dezavantaje ale clasificării lui Burnet și de la o evaluare corespunzătoare a aspectelor hemodinamice, metabolice și imunobiologice pelvigenitale, D. Alessandrescu propune următoarea clasificare stadială:

— stadiul I, infecție limitată la uter și conținut (fig. 73 A);

— stadiul II, infecție cu extensie locoregională fără afectare peritoneală (fig. 73 B);

— stadiul III, infecție cu extensie la seroasa peritoneală, mergînd de la pelviperitonită pînă la peritonită generalizată (fig. 74).

Autorul consideră că întrucît este practic imposibil de delimitat extensia afectării septice a rețelei vasculare uteropelviene și de precizat repercusiunile sistemice ale procesului infecțios local, loco-regional sau diseminarea vasculară sau canaliculară, încadrarea cazuisticii pe baza modificărilor la nivelul porții de intrare permite adoptarea unor măsuri terapeutice corespunzătoare la acest nivel și încadrarea acestora în cadrul terapiei complexe antiinfecțioase, metabolice, hematologice, volemice etc.

Începînd cu anul 1966, totalitatea cazurilor cu avort infectat au fost încadrate conform clasificării stadiale propuse de D. Alessandrescu, iar rezultatele terapeutice obținute ne îndreptățesc să susținem importanța practică a acestei clasificări, fundamentate biologic și fiziopatologic, corespunzător particularităților homeostatice din graviditate.

Observațiile făcute pe cazurile de avorturi septice urmărite în Clinica Polizu, în perioada 1964—1976, au evidențiat valabilitatea încadrării stadiale propuse de D. Alessandrescu, permițînd în același timp formularea unei conduite terapeutice corespunzătoare etapei actuale de cunoștințe fiziopatologice și farmacologice.

Bacteriologia complicațiilor infecțioase ale avortului a prezentat în decursul acestei etape o serie de particularități caracterizate prin predominanța, într-o primă etapă, a asociațiilor de germeni grampozitivi aerobi și anaerobi, urmată într-o a doua etapă de asociațiile de germeni grampozitivi cu gramnegativi, pentru ca ulterior bacilii gramnegativi să reprezinte germenii determinanți ai infecțiilor *post abortum*.

Cercetarea spectrului de sensibilitate la antibiotice arată, de asemenea, o creș-

Scanned with OKEN Scanner

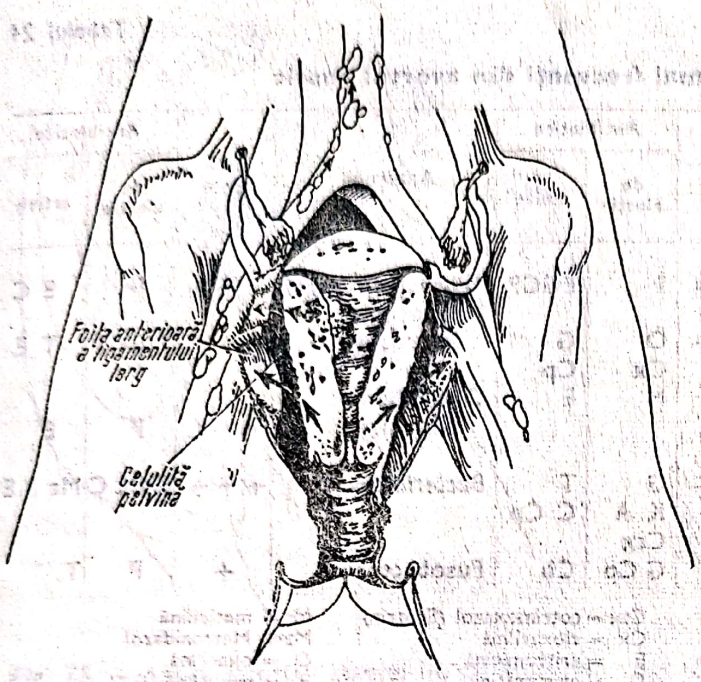



Fig. 73 A. — Avort infectat stadiul I.

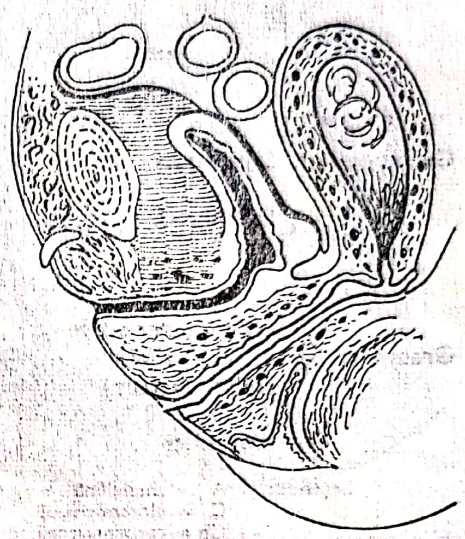


Fig. 73 B. — Avort infectat stadiul II.

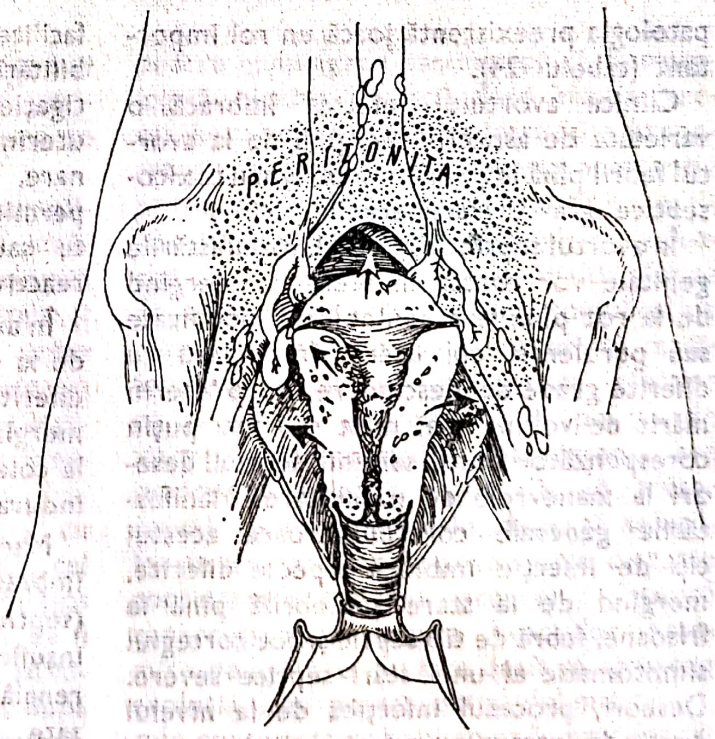



Fig. 74. —Avort infectat stadiul III, cu prinderea întregii cavități peritoneale.

tere a incidenței tulpinilor rezistente la majoritatea antibioticelor.

Microbiologia avortului infectat prezintă o evoluție dinamică în funcție de terapia antibiotică folosită, durata tratamentului antibiotic, durata spitalizării, particularitățile funcționale ale macroorganismului, în cadrul cărora sîngerarea, anemia sau

*Tabelul 24*

**Agenții infecțioși mai frecvenți din avortul septic**

| | Aerobi | Frecvența | Antibiotice de elecție | Antibiotice active | Anaerobi | Frecvența | Antibiotice de elecție | Antibiotice active |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Grampozitivi | Streptococi | ++ | P | EGCP | Peptostreptococi | ++ | P | E C |
| | Stafilococi | ++ | O Cx M | G Cp E | Streptococi microaerofili | + | P | T E |
| | | | | | *Clostridium perfringens* | + | P | E |
| Gramnegativi | *Enterobacteriaceae (E. coli, Klebsiella, Proteus)* | +++ | G K A Ctx | T C Cp | *Bacterioides* | +++ | Cd L C | Mz P E |
| | Piocianici | ± | G Co | Cb | Fusobacterii | + | P | T |

Legenda: A = ampicilină; C = cloramfenicol; Cb = carbeneciclină; Cd = clindamicină; Co = colistină (parenteral); Cp = cefalosporină; Ctx = cotrimoxazol (Septrin); Cx = cloxacilină; E = eritromicină; G = gentamicină; K = kanamicină; L = lincomicina; M = meticilină; Mz = Metronidazol; O = oxacillnă; P = penicilină G; T = tetraciclină

patologia preexistentă joacă un rol important (tabelul 24).

Clinica avortului infectat îmbracă o varietate de aspecte, mergînd de la avortul febril pînă la șocurile septice sau toxico-septice grave, irecuperabile.

În avortul septic de gradul I, manifestările genitale vor consta în scurgeri, mergînd de la roz pînă la sanguinolent, modificate sau purulente, col uterin închis sau cu diferite grade de deschidere, corp uterin mărit de volum, mai mult sau mai puțin corespunzător vîrstei sarcinii, sensibil deseori la manevrele de mobilizare. Manifestările generale corespunzătoare acestui tip de infecție îmbracă aspecte diferite, mergînd de la stare subfebrilă pînă la frisoane, febră de tip septic și tot cortegiul simptomatic al unei stări septice severe. Deseori, procesul infecțios de la nivelul porții de intrare nu este însoțit de modificări sistemice; uneori chiar întîlnim lipsa modificărilor semnificative leucocitare.

Investigația bacteriologică prin frotiu colorat Gram, precum și prin culturi însămînțate pe medii aero- și anaerobe, facilitează precizarea etiologiei și a sensibilității la antibiotice. Completarea investigației clinice și paraclinice cervico-uterine și parametriale cu explorări urinare, hematologice, pulmonare, cardiace, permite excluderea proceselor intercurente sau a patologiei infecțioase cronice reactivate.

În avortul septic stadiul II manifestările de la poarta de intrare afectează în grade diferite structurile parametriale și anexiale, mergînd de la procese exsudative pînă la colecții supurate sau procese infiltrativ-indurative de tip flegmonos.

Manifestările generale în aceste cazuri îmbracă frecvent tabloul unor stări septice (septicemii, septico-pioemii) sau forma insuficiențelor viscerale, de tip insuficiență renală acută. În aceste cazuri, caracterizate printr-un echilibru instabil loco-regional, intervenția operatorie contribuie la agravarea evoluției loco-regionale sau la distanță, ori de cîte ori aceasta nu este suprapusă pe momentul de echilibru biologic optim.

Scanned with OKEN Scanner

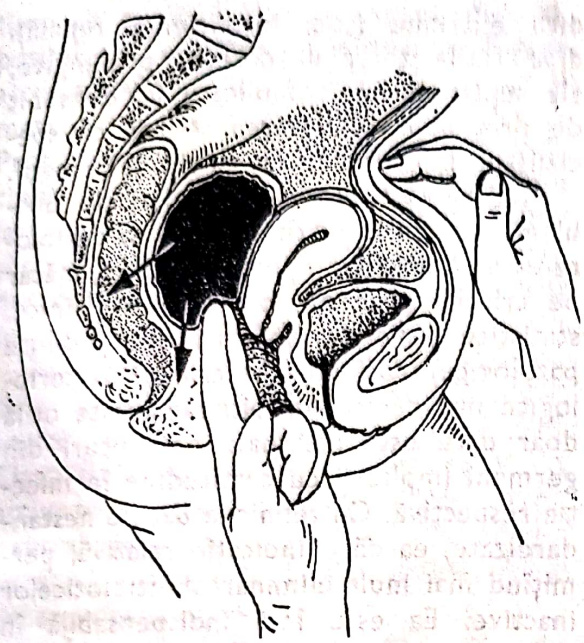


*Fig. 75.* — Avort infectat stadiul III, cu abces în fundul de sac Douglas.

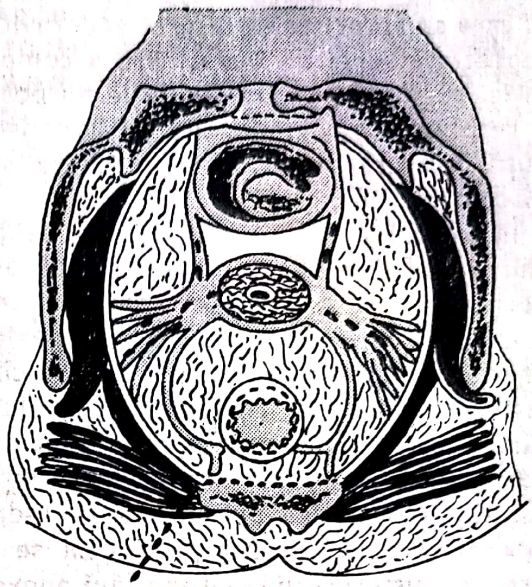


*Fig. 76.* — Schemă de ansamblu a structurilor conjunctive pelvi-genitale, cu diferențierea celor trei perechi de retinacule: anterior, mediu și posterior (după Amerch).

Avortul infectat în stadiul III presupune extinderea infecției la nivelul seroasei peritoneale, cu toate consecințele cunoscute ale acesteia.

Conduita terapeutică în avortul complicat cu infecție presupune o analiză amănunțită anamnestică, clinică, bacteriologică și de funcționalitate a organelor vitale și a echilibrului biologic și metabolic general, pentru a preciza gradul de extindere a infecției, repercusiunile sistemice ale acesteia și efectele infecției operatorii, adresată rezolvării porții de intrare.

Chiuretajul uterin corect indicat și cu execuție tehnică competentă reușește, cel mai frecvent, să rezolve procesul infecțios la nivelul porții de intrare. Acesta va fi efectuat sub protecție de antibiotice, administrate intramuscular și în perfuzie, după o cercetare și reechilibrare corespunzătoare a principalelor componente volemice și metabolice.

Dacă în stadiul I chiuretajul uterin se poate efectua în cursul primelor ore sub protecție de antibiotice (după prelevări pentru investigația bacteriologică, hematologică, biochimică etc.), fiind însoțit rareori de complicații severe intra- și postoperatorii, în stadiul II intervenția operatorie presupune o cercetare amănunțită a echilibrului biologic local și sistemic și evaluarea atentă a riscurilor și avantajelor oferite de chiuretaj. Foarte frecvent, complicațiile parametriale și anexiale reprezintă manifestarea tardivă a unui proces infecțios ce a depășit ca importanță poarta de intrare endometrială, care deseori are aspect de infecție reziduală. În aceste cazuri, chiuretajul uterin, datorită soluțiilor de continuitate de pe mucoase, cu toate consecințele acestora, precum și datorită repercusiunilor asupra reacțiilor sistemice de apărare, nu face decît să agraveze evoluția unui proces inițial delimitat.

În consecință se impune ca în practicarea chiuretajului uterin în avortul infectat în stadiul II să se țină seama de importanța focarului endouterin, comparativ cu procesele supurativ-infecțioase, conjunctivo-vasculare parametriale și anexiale (fig. 76).

Scanned with OKEN Scanner

Acesta va fi efectuat numai în cazurile în care se apreciază că focarul endocavitar reprezintă sursa de întreținere a complicației regionale, a cărei evoluție nu poate fi rezolvată prin tratament medical decît după înlăturarea resturilor ovulare sau placentare infectate.

În avortul septic în stadiul III tratamentul chirurgical va căuta să rezolve complicația peritoneală și poarta de intrare utero-anexială. Poarta de intrare utero-anexială prezintă importanță majoră atunci cînd întîlnim soluții de continuitate, infarcti-zări, abcese sau microabcese. În funcție de contextul lezional local și prezența complicațiilor metastatice pulmonare, în cadrul laparotomiei de drenaj peritoneal se va practica histerectomia cu sau fără anexectomie.

În avortul infectat în stadiul III, din trimestrul II de sarcină, rezolvarea procesului infecțios uterin prezintă importanță foarte mare în cadrul terapiei adresate complicațiilor infecțioase peritoneale.

Complicațiile de echilibru fluido-coagulant, acido-bazic, precum și totalitatea celorlalte complicații metabolice presupun, în primul rînd, măsuri de reechilibrare și, în al doilea rînd, măsuri chirurgicale de la chiuretaj pînă la histerectomie, pentru rezolvarea procesului la nivel utero-anexial.

Insuficiența renală acută, insuficiența pulmonară, complicațiile endocarditice vor beneficia de tratamentul adresat în primul rînd porții de intrare, la care se vor asocia măsurile terapeutice specifice fiecărui tip de complicație.

Prezentarea principiilor tratamentului antiinfecțios, preconizate de Fl. Căruntu, și indicațiile heparinoterapiei permit conducerea corectă a terapiei medicamentoase în avortul infectat.

*Terapia antimicrobiană sistemică* a suferit cele mai multe reconsiderări în ultimii ani. Corelarea antibioticelor cu noile concepții etiologice, introducerea de noi antibiotice, necesitatea aplicării antibioticelor în condiții extreme (șoc, insuficiență renală), dificultățile terapiei, deseori prelungite, ale septicemiilor complicate, fac deosebit de prețioasă colaborarea strînsă cu specialistul infecționist și cu bacteriologul.

Alegerea antibioticelor constituie problema centrală. Se recomandă ca antibioterapia să fie cît mai des «țintită», măcar pe criterii raționale prezumtive (clinice, statistice generale, frotiuri din produse patologice), dacă nu și pe criterii bacteriologice mai certe. Antibiograma este utilă doar dacă este efectuată pe culturi din germeni implicați cu certitudine în infecția respectivă. Cu tehnicile uzuale nestandardizate, ea dă o indicație relativă, permițînd mai mult eliminarea antibioticelor inactive. Ea este însă indispensabilă în tratamentul corect al infecțiilor sistemice, dar totdeauna trebuie să ținem seama că mai pot fi implicate și bacterii — mai ales anaerobe — care nu au putut fi puse în evidență.

Existența unor contradicții în diferite cercetări privitoare la sensibilitatea bacteriilor anaerobe la diverse antibiotice se explică prin condițiile diferite de experimentare, care pot influența apreciabil rezultatele în acest domeniu.

Dată fiind frecvența infecțiilor polimicrobiene, se recomandă asocierea a două (și chiar 3) antibiotice, cunoscut fiind însă că nici o asociere existentă nu este «universal» activă asupra unor bacterii posibil implicate. Se vor prefera antibioticele bactericide, administrate parenteral (în cazuri foarte grave, cu tulburări digestive sau hemodinamice), netoxice, puțin costisitoare.

Antibioticele active pe *Bacteroides* trebuie să intre frecvent în asociațiile utilizate. În acest sens, cel mai indicat este grupul lincomicină-clindamicină, activ și pe stafilococii penicilinazopozitivi, pe cocii grampozitivi anaerobi, precum și pe formele L, frecvent întîlnite la *Bacteroides*. Cloramfenicolul, tetraciclinele și eritromicina sînt și ele active pe *Bacteroides*, în

Scanned with OKEN Scanner

timp ce penicilinele, aminoglicozidele și, posibil, cotrimoxazolul sînt inactive. Foarte activ și cu puține efecte adverse este și metronidazolul, în doză de cca 3—4 g/zi. Promițătoare, dar neexperimentată suficient, este rifampicina, care are spectru larg de acțiune pe aproape toți anaerobii și stafilococii și pe unele *Enterobacteriaceae*, dar determinînd deseori rapid rezistența într-o singură treaptă.

De remarcat că *Bacteroides* poate inactiva penicilina G, protejînd astfel alte bacterii anaerobe sensibile *(Fusobacterium, Clostridium)* sau aerobe (streptococi) de acțiunea acesteia. Uneori chiar numai neutralizarea cu antibiotice a infecției aerobe permite organismului-gazdă rezolvarea infecției anaerobe.

Fără a se putea recomanda asociații standardizate de antibiotice aplicabile în lipsa oricărei indicații asupra etiologiei, totuși se poate spune că unele combinații par a da rezultate mai satisfăcătoare. Într-o asemenea asociație ar trebui să intre, cel puțin în cazurile severe toxico-septice sau cu septicemie declarată, cu etiologie parțial sau total neprecizată, antibiotice active asupra unui număr mare de germeni: stafilococi rezistenți la penicilina G, streptococi, bacili gramnegativi enterali aerobi, anaerobi, grampozitivi și gramnegativi. Antibioticele de elecție sînt: penicilina G pentru cea mai mare parte dintre streptococi (pentru enterococi trebuie asociată cu un aminoglicozid), *Clostridium* și *Fusobacterium;* oxacilina, cloxacilina și meticilina pentru stafilococii rezistenți la penicilina G (mult mai puțin activă asupra restului de bacterii sensibile la penicilină G); gentamicina (și mai puțin kanamicina, ampicilina și cotrimoxazolul) pentru bacilii gramnegativi enterali aerobi și pentru stafilococi; cloramfenicolul, eritromicina, tetraciclinele, metronidazolul și mai ales lincomicina și clindamicina, pentru *Bacteriodes* și alți anaerobi. Merită a reaminti că adăugarea, la diversele peniciline, de probenecid, 2 g, sau penicilină V, 2 000 000-4 000 000 U/zi mărește și prelungește durata concentrației sanguine a acestor antibiotice. Asociațiile vor cuprinde, deci, de preferință 2—3 antibiotice alese din grupele de mai sus. Infecțiile cu bacil piocianic necesită tratament special cu gentamicină, colistină parenteral și eventual carbenicilină. Nu sînt recomandabile, deoarece dau concentrații sanguine insuficiente: acidul nalidixic, peroral (Negram), nitrofurantoinul, sulfametoxipirimidina (Sulfametin). Streptomicina acționează asupra unui număr restrîns de germeni (cu excepția enterococilor, unde trebuie asociată cu penicilina G sau cu ampicilina) și produce rapid rezistență. Colistina *per os* are doar acțiune locală.

Schemele terapeutice cuprind doze ridicate, administrate de preferință parenteral, pentru obținerea de concentrații bactericide. Se începe, mai ales în cazurile grave, cu perfuzii intravenoase continue, 1—2 zile. Ulterior, se pot face discontinuu — la 12 ore interval — perfuzii intravenoase cu durata de 4—5 ore. În cazul perfuziilor intravenoase prelungite trebuie avută în vedere inactivarea rapidă a ampicilinei și meticilinei, mai ales în soluții glucozate. Lactobionatul de eritromicină se va dizolva doar în soluție glucozată 5%. Se va evita orice amestec în aceeași seringă sau flacon a antibioticelor între ele sau cu alte medicamente.

În infecțiile uterine cu *Clostridium perfringens (Cl. welchii)*, asocierea oxigenului hiperbar la terapia principală cu penicilină, la asanarea chirurgicală, hidratare, terapie de susținere, poate da în unele cazuri rezultate bune. În ceea ce privește utilizarea administrării de antitoxine (ser antigangrenos), datele din literatură sînt contradictorii.

Un principiu important al antibioticoterapiei este controlul eficienței terapiei (cel puțin prin metode clinice și frotiuri din produsele patologice). Controlul eventualei nocivități este foarte important,

Scanned with OKEN Scanner

mai ales la bolnavele cu insuficiență renală tratate cu antibiotice potențial toxice (cu precădere aminoglicozidele, ca gentamicina și kanamicina), situație în care prizele de antibiotic trebuie mult distanțate. Dozarea creatininei serice constituie un ajutor prețios în aprecierea indirectă a excreției antibioticelor toxice.

Alte măsuri terapeutice se adresează variatelor complicații posibile ale avortului septic; șoc endotoxinic, insuficiență renală acută, hemoliză, coagulare intravasculară diseminată sau localizată, tromboze, hemoragii, abcese uterine sau periuterine, metastaze septice la distanță etc.

De remarcat rezultatele foarte bune, înregistrate și de noi, obținute în tromboflebitele septice pelviene cu heparină, administrată intravenos sau subcutanat, controlată prin timpul de coagulare, asociată la antibiotice. Heparina asociată la antibiotice duce rapid la scăderea febrei. Teama de favorizare a metastazelor septice este nejustificată. Rareori mai este necesară ligatura venei cave inferioare și a venelor ovariene sau histerectomia. În caz de eșec al terapiei medicale, doar celiotomia permite rezolvarea procesului supurativ primar și a trombozelor septice.

Heparina pare a avea și valoare profilactică în cazurile cu risc mare de coagulare intravasculară prin endotoxine. De remarcat că *Bacteroides* poate produce heparinază, care inactivează heparina, mecanism prin care favorizează apariția trombozelor.

În insuficiența renală acută din avortul septic se va încerca foarte precoce expansiunea masei circulante cu manitol, 20—40 g, i.v. în 100—200 ml soluție glucozată 5%, furosemid, i.v., 200—400 mg, cu repetarea terapiei în funcție de răspunsul renal. În caz de nereușită se va trece la hemodializă fie precoce, « preventivă », fie doar după alterarea clasică a parametrilor clinici (sindrom uremic) și metabolici (acidoză, hiperpotasemie, hiperazotemie etc.).

Corticoterapia este contraindicată în șocul septic, datorită efectului ei proinfecțios. Ea se aplică doar pe o perioadă scurtă în șocul endotoxinic, ca o completare la măsurile de refacere a masei circulante și la medicamentele vasoactive.

O ultimă problemă o pune antibioticoprofilaxia avortului septic, măsură care reprezintă de fapt o antibioterapie foarte precoce. Profilaxia cu antibiotice nu pare necesară în cele mai multe avorturi spontane, la care golirea cavității uterine nu a întîrziat. Indicațiile curente ale acestei profilaxii ar fi: existența unei flore bacteriene intrauterine abundente pe frotiu, coexistența unei infecții urinare etc. Dintre indicațiile speciale, ar fi de citat existența unei valvulopatii sau proteze cardiace, prezența unei imunodeprimări printr-o boală de fond (neoplasm, ciroză etc.) sau iatrogenă (corticoterapie, iradiere, citostatice).

Antibioticoprofilaxia se face cu antibiotice alese după criterii asemănătoare cu cele citate (eritromicină+kanamicină sau cotrimoxazol), administrate timp scurt (1—3 zile), tratamentul instituindu-se de preferință cu 1—2 ore înainte de evidarea uterină. S-ar putea lua în discuție și antibioprofilaxia locală cu « stilete » uterine din amestecuri de antibiotice. Avantajele scontate ale unei profilaxii cu antibiotice trebuie totdeauna evaluate în raport de riscurile acestei profilaxii.

Parcurgerea sumară a problemelor ridicate de avortul septic indică net că nu se poate spera într-o ameliorare semnificativă a rezultatelor decît printr-un efort conștient și susținut de colaborare interdisciplinară.

## Gangrena uterină

**Definiție.** Entitate patologică al cărei suport morfologic constă în infarctizare cu dezorganizarea structurii tisulare, necrobioză umedă septică, de extensie variabilă, situată mai ales la nivelul corpului și istmului uterin, evidențiindu-se clinic

Scanned with OKEN Scanner

prin fenomene toxice și septice grave de tip septico-pioemic, șoc septic, insuficiența parenchimurilor vitale, coagulopatie, sindrom abdominal acut (fig. 78).

Deci, gangrena uterină constă din distrofie tisulară însoțită de putrefacție determinînd apariția unor leziuni putride, maronii-negricioase, cu extensie variabilă și topografie diferită, mai mult sau mai puțin bine delimitată, morfologic, de țesut viu sănătos. Distrucția și putrefacția din gangrenă, prin modificarea biochimiei tisulare, duc la formarea de sulfit feric și de diferite amine de putrefacție care conferă leziunilor caracterul negricios și mirosul putrid.

**Terminologie.** În 1940, Beckman propune termenul de gangrenă uterină în locul celui de metrită disecantă, folosit în literatura germană. În literatura franceză se folosește adesea termenul generic de infarctizare uterină sau infarctizare uteroanexială, ce caută să definească modalitățile reacționale utero-anexiale la agresiunile severe. Considerăm că infarctizarea reprezintă o etapă precoce în evoluția gangrenei, al cărei tablou este completat prin supraadăugarea necrobiozei umede septice.

**Etiologie.** Gangrena uterină este o complicație foarte gravă, ce poate apărea în orice moment al evoluției unei sarcini complicate de o infecție sau în cursul lăuziei. Se întîlnește cel mai frecvent încadrul complicațiilor avortului provocat din cursul primului trimestru; în cursul trimestrului al II-lea și al III-lea incidența este mai scăzută. Uneori apare ca o complicație a infecțiilor amniotice și a lăuziei precoce. Introducerea intrauterină a diferitelor substanțe toxice, cum ar fi: lizol, săpun, seruri hipertone, decocturi, soluții iodate poate duce singură, sau în asociație cu infecția provocată de germeni anaerobi, la apariția gangrenei uterine.

Determinismul bacteriologic este polimicrobian, bacteriile anaerobe jucînd un rol fundamental.

C. Jannin afirmă că germenii anaerobi, în special *Cl. prefringens* și streptococii anaerobi, joacă un rol predominant.

Cercetările bacteriologice recente evidențiază asociații polimicrobiene de aero- și anaerobi, cu prezența de *E. coli*, *Klebsiella*, streptococii anaerobi, *Cl. perfringens*.

Analiza publicațiilor din ultimii 15 ani arată că spectrul bacteriologic al gangrenei uterine include coci grampozitivi, aerobi și anaerobi, fuzobacterii și bacili gramnegativi aerobi și anaerobi.

**Patogenie.** Modificările distructive necrotice, însoțite de putrefacție, apar concomitent sau urmează proceselor de tromboză vasculară cu infiltrare hemoragică tisulară. Schematizarea leziunilor ar avea următoarea configurație:

— agresiune microbiană sau toxică;
— leziuni tisulare și vasculare;
— necroză;
— infecție cu putrefacție.

Leziunile tisulare se desfășoară concomitent sau succesiv pe două căi, distrucție tisulară și putrefacție.

Procesele de distrucție celulară cuprind leziuni biochimice de membrană și de structuri intracelulare, tumefacție, vacuolizare, degenerescență fibrinoidă, modificări degenerative nucleare și citoplasmatice. Putrefacția este rezultanta invaziei leziunilor necrotice de către germenii microbieni, ce determină formarea de substanțe urît mirositoare, ca: amoniac, hidrogen sulfurat, lindol, scatol, amine de putrefacție tip putresceină și cadaverină. Asocierea tipurilor patogenice și saprofite de clostridii cu diferiți germeni de colonizare, cu încărcătură toxinică diferită, alături de modificările produse de enzimele tisulare și microbiene, explică complexitatea modificărilor toxice și septice induse de procesul gangrenos.

Acțiunea exotoxinelor clostridiene, alături de cea a endotoxinei și a factorilor biologici activi tisulari și umorali, stă la baza polimorfismului lezional și clinic. Gangrena

Scanned with OKEN Scanner

uterină de etiologie toxică are ca punct de plecare leziunile toxice distructive tisulare, la care se supraadaugă modificările determinate de complicația septică.

**Morfopatologie.** Leziunile gangrenoase se pot fi localizate în diferite regiuni ale corpului uterin sau la nivelul istmului. Profunzimea și aria de extensie sînt foarte diferite, mergînd de la leziuni endometriale, localizate sau generalizate, pînă la necroze cu sfacelare a unor porțiuni de mărime variabilă, situate la nivelul pereților sau fundului uterin. Leziunile distructive pot fi bine delimitate sau nu, unice sau multiple, izolate sau confluente. În cazul leziunilor limitate, aspectul este asemănător cu al unei escare. Detașarea escarei lasă loc unei plăgi anfractuoase, neregulate, maronie-negricioasă sau gri-cenușie. Uneori, țesutul perinecrotic își păstrează mai bine vitalitatea, apărînd macroscopic de culoare maronie-roz sau asemănătoare țesutului normal. Alteori leziunile morfopatologice îmbracă aspect flictenular, cu boseluri.

Modificările tisulare cu aspect maroniu-roșcat, gri-cenușiu, negricios-cafeniu pot alterna, în proporții diferite, conferind leziunilor un aspect mozaicat. Consistența uterului este scăzută, organul devine flasc, friabil, de aspectul unei frunze veștede (fig. 82).

Laparotomia în gangrena uterină avansată arată modificări trombotice de extensie variabilă, cu prinderea frecventă a pediculilor lombo-ovarieni, creînd imaginea unei infarctizări utero-anexiale (fig. 83). Aceste modificări genitale se însoțesc de tromboze și apariția unei serozități maronii sau roz-cenușii la nivelul structurilor parietale abdominale. Aceste constatări intraoperatorii atestă generalizarea procesului, precum și participarea fenomenelor de coagulare intravasculară difuză și necroză tisulară la distanță în determinismul aspectului toxico-septic și al insuficiențelor viscerale ce însoțesc această afecțiune.

Dificultatea evaluării corecte lezionale derivă din imposibilitatea de a face un bilanț adecvat al extensiei fenomenelor trombotice și de distrucție tisulară la nivelul țesuturilor extragenitale.

Prezența modificărilor descrise în structurile peretelui abdominal denotă gravitatea modificărilor de tip putrido-necrotic și extensia lor.

Aspectele microscopice constau în tromboze vasculare, infiltrat hemoragic cu dezorganizare tisulară, necroze celulare, cu lipsa posibilității de identificare a oricărei structuri histologice.

Analiza celor 31 de cazuri de gangrenă uterină întîlnite în Clinica Polizu și în Clinica chirurgicală a Spitalului de urgență I. C. Frimu a demonstrat existența unui tablou lezional divers, cu prinderea în peste 22% din cazuri a structurilor parietale abdominale și lombo-ovariene. Din cele 31 de cazuri, 12 au fost însoțite de fenomene peritoneale, 9 de insuficiență renală, 4 de insuficiență hepato-renală și 6 de fenomene toxico-septice generale. Investigația bacteriologică a evidențiat în 11 cazuri prezența de *Cl. perfringens*, iar în restul cazurilor, asociații cu coci gram-pozitivi și germeni gramnegativi.

Subliniem că datorită tratamentelor antibiotice efectuate la diferitele eșaloane, premergătoare internării în clinicile menționate, interpretarea rezultatelor bacteriologice, cu diferențierea între flora patogenă inițială și germenii de suprainfecție, trebuie făcută cu mare rezervă.

Lipsa unor investigații adecvate privind infecțiile cu germeni anaerobi reprezintă de asemenea un alt element ce face dificilă interpretarea rezultatelor bacteriologice.

Conduita terapeutică, în toate cazurile, constă din histerectomie cu sau fără anexectomie, aceasta practicîndu-se ori de cîte ori există cea mai mică suspiciune de tromboză sau tulburare de vitalitate anexială sau semne indirecte de tromboflebită utero-anexială. Histerectomia trebuie să

Scanned with OKEN Scanner

*Fig. 77.* — Avort septic stadiul III cu infarctizare uterină incipientă. Se observă vasele trombozate, precum și fragmentele ovulare cu necrobioză septică alături de modificările de tip supurativ anexial și devitalizarea tisulară cervico-anexială.

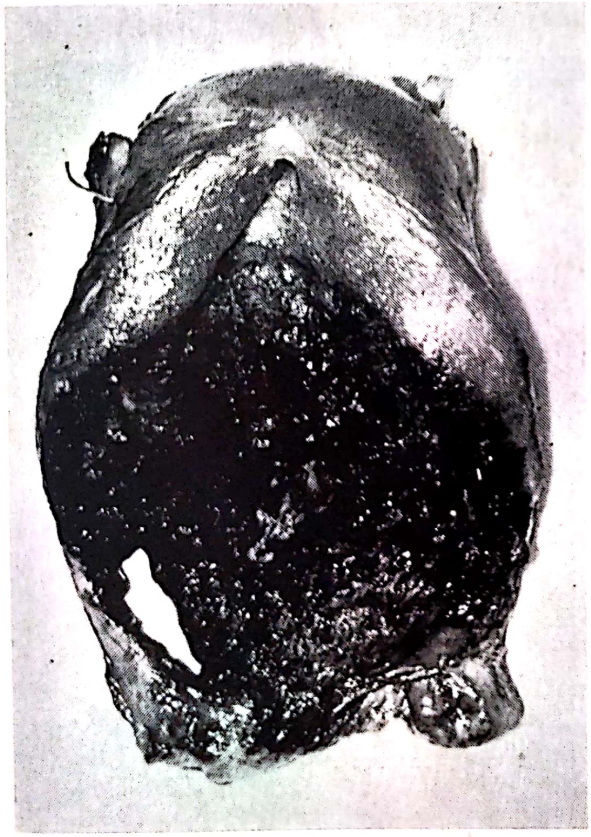


*Fig. 78.* — Modificări tegumentare și mucoase apărute într-un caz de șoc toxico-septic cu insuficiență renală, hepatică și pulmonară acută, determinate de o gangrenă uterină post abortum (colecția clincii Polizu).

*Fig. 79.* — Modificări în cadrul unei gangrene după un avort de trimestrul II. Se observă culoarea neagră a mucoasei endometriale și violaceu-palidă a țesutului miometrial, alături de prezența unei soluții de continuitate istmo-cervicale anfractuoase, secundară detașării escarei necrobiotice septice (colecția clinicii Polizu).

Scanned with OKEN Scanner

*Fig. 80.* — Imaginea modificărilor morfopatologice macroscopice, cu diverse stadii lezionale, în cadrul unei gangrene uterine după un avort de trimestrul I (colecția clinicii Polizu).

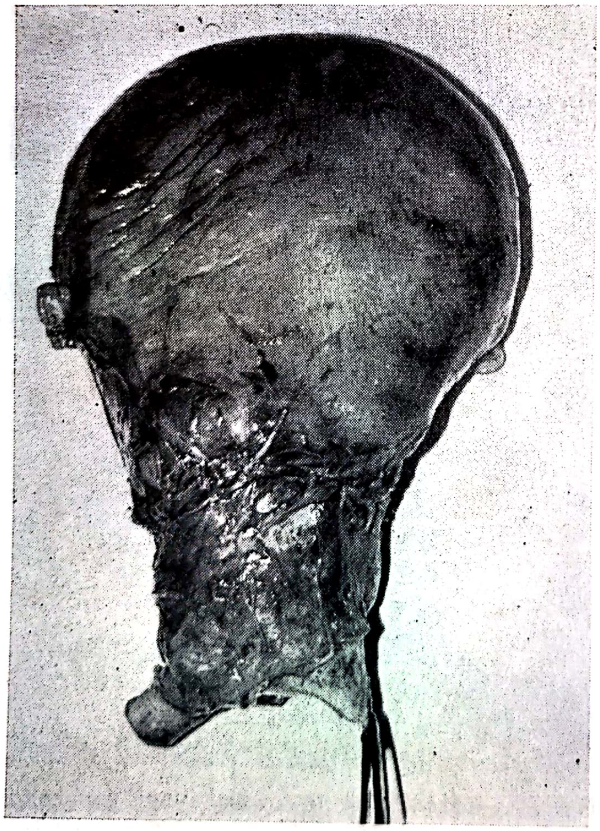


*Fig. 81.* — Gangrenă uterină de aspect insular difuz diseminat.

*Fig. 82.* — Modificări tisulare endometriale în cazul unei gangrene uterine după un avort de trimestrul II; foarte semnificative sînt modificările de la nivelul endocervixului (colecția clinicii Polizu).

Scanned with OKEN Scanner

*Fig. 83.* — Gangrenă uterină cu prinderea pediculilor lombo-ovarieni (colecția clinicii Polizu).

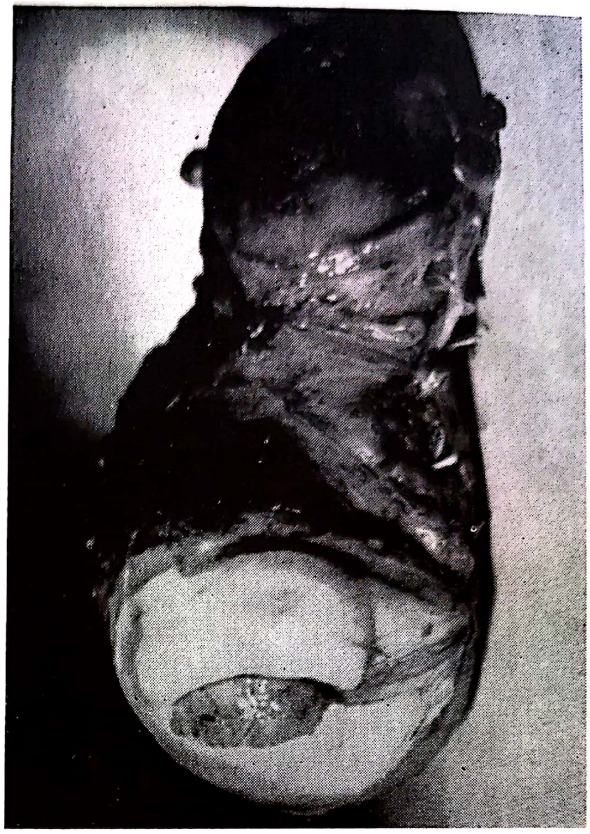


*Fig. 84.* — Piesă de histerectomie în gangrena uterină (colecția clinicii Polizu)

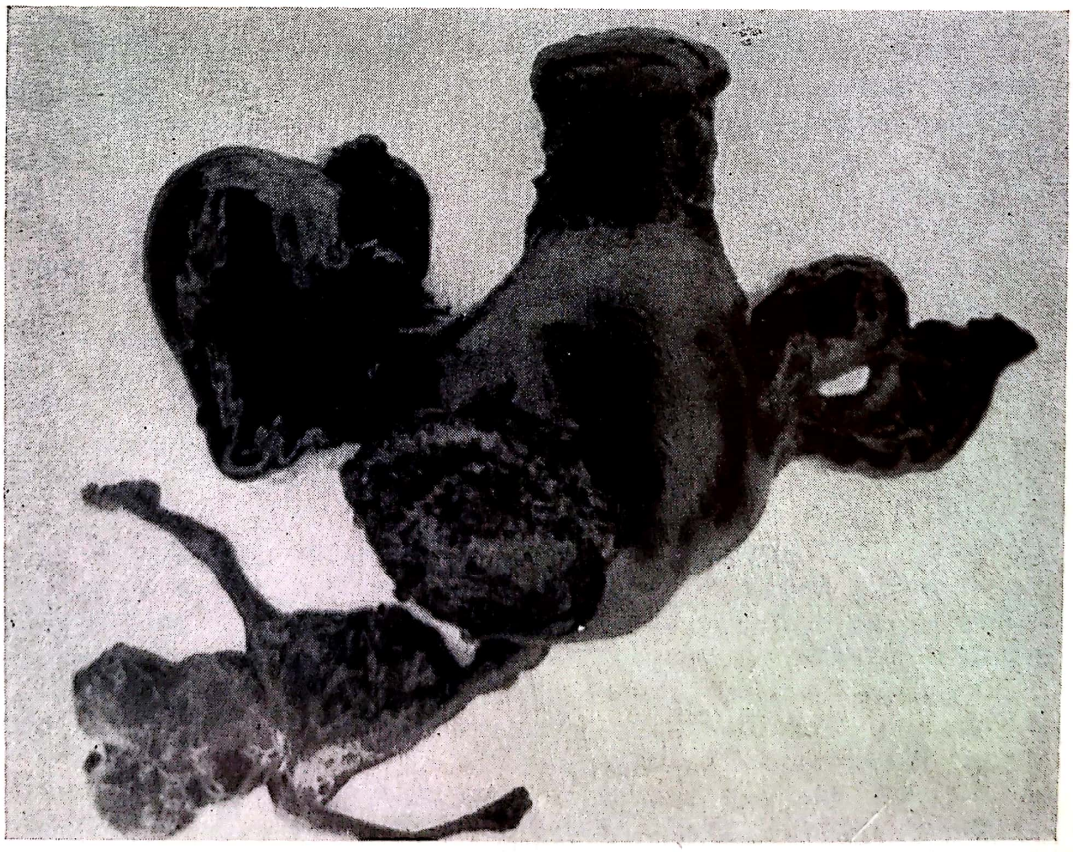


*Fig. 85.* — Gangrenă utero-anexială cu detașarea fundului uterin și expulzia fătului în cavitatea peritoneală (colecția clinicii Polizu).

Scanned with OKEN Scanner

fie totdeauna totală, avînd în vedere conceptul etiopatogenic și fiziopatologic privind microcirculația și infecția cervico-uterină (fig. 84).

**Simptomatologie.** Manifestările clinice ale gangrenei uterine au un caracter proteiform, datorită particularităților leziunilor utero-anexiale, repercusiunilor sistemice ale acestora, determinismului bacteriologic, momentului depistării cazului.

Intricarea între fenomenele de la poarta de intrare și fenomenele generale îmbracă aspecte diverse, creînd variate tablouri clinice. Pentru sistematizarea simptomatologiei prezentăm manifestările grupate în *simptome la nivelul porții de intrare* și *simptome loco-regionale și generale.*

*Simptomele de la nivelul porții de intrare* constau în:

— modificări de colorabilitate a mucoasei vaginale și exocervicale, ce pot fi corelate cu fenomene vasomotorii, excoriații suprainfectate, alterări de vitalitate tisulară;

— scurgeri modificate, maronii sau grinegricioase, fetide;

— leziuni necrobiotice ale mucoasei endocervicale;

— modificări de consistență, mărime, reactivitate, mobilitate, sensibilitate ale corpului uterin (uter moale, flasc, sensibil);

— modificări de sensibilitate la nivelul fundurilor de sac vaginale laterale și posterior;

— sensibilitate excesivă la nivelul fundului de sac Douglas la tactul rectal.

*Simptomele loco-regionale* se exteriorizează prin fenomene de răspuns inflamator peritoneal sau al organelor de vecinătate, de extensie și intensitate diferite.

*Manifestările generale* se caracterizează prin:

— stare septică instalată la 24—72 de ore de la manoperele abortive sau de la ruptura prematură de membrane, intervenția obstetricală sau chirurgicală de rezolvare a nașterii sau chiar de la nașterea spontană; alteori, manifestările apar după un interval de timp ce poate fi cuprins între 7 și 12 zile;

— manifestări de tip hemolitic;

— manifestări hepato-nefretice;

— coagulopatie de consum;

— insuficiență renală acută.

Extensia și gravitatea manifestărilor generale, precum și corelația între componentele septică și toxică, diferă de la un caz la altul, în funcție de modificările leziunale, germenii patogeni, răspunsul imunoreactiv, tratamentul aplicat și reacția organismului la terapie.

O particularitate a manifestărilor peritoneale întîlnite în gangrena uterină constă în asocierea componentei exsudative inflamatorii cu componenta hemoragipară, astfel încît lichidul intraperitoneal îmbracă aspecte de la tulbure pînă la maroniu-roșcat sau negricios.

Investigațiile de laborator scot în evidență anemie, hiperhemoliză (creșterea hemoglobinei, hemoglobinurie, icter), trombocitopenie, alterarea testelor plasmatice de coagulare, creșterea transaminazelor, a 5-nucleotidazei, alterarea testelor de disproteinemie, creșterea ureei și creatininei, modificări ale concentrației potasiului și sodiului. Radiologic se constată diverse modificări pulmonare. De asemenea se constată modificări electrocardiografice, fonocardiografice etc.

Examenul bacteriologic al produselor prelevate din canalul cervical, urocultura, hemocultura arată cel mai adesea prezența de germeni anaerobi, grampozitivi, de tip streptococ anaerob și *Cl. perfringens*, asociați cu coci grampozitivi aerobi și bacili gramnegativi aerobi și anaerobi.

**Diagnosticul** gangrenei uterine presupune o coroborare atentă a datelor anamnestice, clinice, generale, locale și de laborator, știut fiind că de precocitatea stabilirii corecte a diagnosticului depind conduita terapeutică și succesul acesteia.

*Diagnosticul diferențial* va avea în vedere procesele septice uterine, anexiale, para-

Scanned with OKEN Scanner

metriale sau fenomenele septice cu altă poartă de intrare, stările septicemice și septico-pioemice, șocul septic.

**Evoluția** gangrenei uterine este rapidă, fenomenele toxico-septice evoluînd progresiv și ducînd, într-un interval de timp ce poate merge de la 1—2 zile pînă la cîteva săptămîni, la deces, dacă nu se intervine eficient.

Tratamentul corect și precoce poate înlătura evoluția fatală pentru un mare număr de cazuri.

**Complicațiile** gangrenei uterine cuprind toată gama complicațiilor septice, de perfuzie și vitalitate tisulară, a căror enumerare este foarte greu de făcut aici.

**Tratamentul profilactic** presupune măsuri de educație sanitară asociate cu o dispensarizare corespunzătoare a gravidei.

Respectarea normelor igienico-antiepidemice în cadrul unităților obstetricale și la nivelul celorlalte eșaloane, ce asigură îngrijirea gravidei, contribuie la scăderea incidenței acestei grave complicații.

**Tratamentul curativ medical** va consta din măsuri antiinfecțioase, cu folosirea de antibiotice în doze mari, administrate în perfuzie sau pe alte căi, în concordanță cu datele bacteriologice și cu evoluția sub tratament. Compensarea volemică, hematologică, hidro-electrolitică și metabolică va completa măsurile terapeutice antiinfecțioase.

**Conduita chirurgicală** va consta în histerectomie totală precoce cu sau fără anexectomie, urmată de drenaj pelvi-subperitoneal și al cavității peritoneale. Îngrijirile postoperatorii vor căuta să mențină în limite normale hemodinamica, funcția respiratorie, funcția renală, funcția hepatică și cerebrală, precum și totalitatea mecanismelor homeostatice, evitînd pe cît posibil complicațiile legate de procedurile terapeutice.

**Prognosticul** este legat de precocitatea stabilirii diagnosticului, de gravitatea și extensia leziunilor, precum și de terapia instituită.

## Gangrena gazoasă

**Definiție.** Complicație infecțioasă gravă determinată de germeni anaerobi sporulați din familia clostridiilor, care constă din necrobioza septică a țesuturilor moi.

**Etiologie.** Speciile de clostridii frecvent incriminate în apariția gangrenei gazoase sînt reprezentate atît de germeni încapsulați, imobili, cît și de bacterii mobile neîncapsulate. În prima categorie intră *Cl. perfringens*, în cea de a doua *Cl. oedematiens*, *Cl. septicum*, și *Cl. histolyticum*. Germenii se prezintă sub formă sporulată și vegetativă. Formele vegetative produc o serie de toxine puternice, denumite exotoxine, ce determină alterări profunde ale membranei celulare, hemoliză, necroză tisulară.

**Epidemiologie.** Foarte frecventă în trecut, gangrena gazoasă în prezent se întîlnește rar sub aspectul clinic clasic. Cel mai adesea se întîlnesc forme atipice, larvate. Poarta de intrare a infecției este reprezentată de plăgile chirurgicale, plăgile anfractuoase traumatice cu devitalizări tisulare. În practica obstetricală, poarta de intrare este reprezentată de soluțiile de continuitate ale canalului cervico-vaginal, precum și de plăgile de episiotomie, plăgile abdominale după operația cezariană și plaga uterină. Se poate întîlni atît în avort, cît și în parturiție și lăuzie. Reprezintă cel mai frecvent o complicație specifică avortului și, în special, avortului provocat delictual. Suprafața mare de inoculare oferită de căile genitale, și în special de plaga uterină, prezența de fragmente tisulare cu necrobioză în interiorul cavității uterine, precum și bogăția florei de contaminare a oului, odată cu alterarea integrității acestuia și desființarea mecanismelor de apărare de la poarta de intrare, creează premise favorabile dezvoltării germenilor anaerobi. Determinismul polimicrobian întîlnit, în general, în infecțiile și, în special, în complicațiile septice obstetricale, la care participă germeni numeroși și diverși, aerobi și anaerobi, cum ar

Scanned with OKEN Scanner

fi streptococi, colibacili, *Pseudomonas*, clostridii, peptostreptococi, *Bacteroides*, precum și condițiile de hipoxie, acidoză, prezență abundentă de structuri nucleoproteice sînt factori determinanți ce stau la baza apariției și dezvoltării tuturor infecțiilor cu germeni anaerobi, inclusiv a gangrenei gazoase.

Clostridiile au un echipament enzimatic și toxic foarte bogat, prin intermediul căruia determină leziuni de necrobioză tisulară difuză, cu propagare perivasculară.

**Patogenie.** Apariția gangrenei gazoase presupune existența unor condiții optime la nivelul zonei de inoculare, care să permită germinarea sporilor la nivelul soluției de continuitate. Aceste condiții sînt reprezentate de:

— prezența de țesuturi devitalizate;
— prezența de corpi străini;
— procese de tromboză vasculară locoregională;
— prezența depozitelor sero-fibrinoase care împiedică irigația sanguină la nivelul procesului patologic;
— diminuarea potențialului redox.

Toți acești factori favorizează proliferarea germenilor, cu eliberarea de exotoxine ce determină necroza tisulară și acumularea de $CO_2$ și $H_2$, ce reprezintă componente rezultate din metabolismul microbian. Asocierea producerii de gaz cu modificările profunde vasculare și tisulare determină perturbarea circulației normale lichidiene între sectoare, exteriorizîndu-se clinic prin crepitații, edem, tumefacție. Concomitent cu procesul de fuzare perivasculară, locoregională, asistăm la apariția unei stări toxico-septice severe. Ariile cel mai afectate în gangrena uterină postpartum și postabortum sînt reprezentate de uter și regiunea vulvo-perineală, precum și de treimea superioară a membrelor inferioare.

**Tabloul clinic.** Afecțiunea se caracterizează prin triada simptomatică: celulită necrozantă anaerobă; miozită necrozantă (adevărata gangrenă); procesul uterin necrozant puerperal sau postabortum (gangrena uterină).

Necroza conjunctivă perivasculară, subtegumentară și a tramei conjunctivo-aponevrotice se poate exterioriza prin manifestări diverse, în funcție de extensia procesului, forma evolutivă, tratamentul aplicat.

*Celulita cu clostridii*, ce complică plăgile abdominale rezultate din operațiile cezariene, fiind localizate mai ales supraaponevrotic, precum și plăgile de epiziotomii sînt considerate formele cele mai benigne ale infecției cu acești germeni.

Clinic, bolnavele prezintă dureri la nivelul plăgii, febră, tumefacție și eritem al plăgii, cu prezența, deseori, a crepitațiilor.

Menționăm că nu este obligatorie asocierea producției locale gazoase, evidențiabilă. La manifestările locale se adaugă alterări generale de intensitate diversă, în cadrul cărora menționăm modificări neuropsihice de tip toxico-septic (delir, agitație, prostrație), hemoliză, insuficiență renală acută etc. În complicațiile celulitice, depistarea precoce și aplicarea corectă a tratamentului local și general împiedică extensia procesului și apariția fenomenelor generale.

*Miozita clostridiană* reprezintă forma cea mai severă a infecției cu acest germen, fiind caracterizată printr-o alterare profundă a stării generale care apare la un interval foarte scurt de la agresiune. Intervalul scurs de la inoculare pînă la apariția manifestărilor generale este cuprins între 4—6 ore și 72—96 de ore. În lipsa depistării precoce și a unui tratament corecte, voluția este severă, ducînd foarte frecvent la exitus. Semnul cel mai precoce al miozitei ce complică o intervenție operatorie sau o leziune traumatică extinsă postintervenții obstetricale sau chirurgicale este reprezentat de durerile la nivelul plăgii, fără ca acestea să fie legate din punctul de vedere al intensității cu gravitatea evolutivă a leziunii. În afară

Scanned with OKEN Scanner

de durere, întîlnim edem alb bronzat, cianotic, flictene, scurgeri fetide uterine sau de la nivelul plăgilor operatorii, emfizem cu evoluție foarte rapidă, ce se recunoaște prin crepitații și pe radiografii. În miozita necrozantă clostridiană sau în gangrena gazoasă adevărată, modificările toxico-septice generale reprezintă elementele de primă importanță, ele avînd un tablou de gravitate extremă și o evoluție foarte severă. Deseori aceste manifestări sînt în discordanță cu modificările de la nivelul porții de intrare. Unul din semnele clinice generale, cele mai sugestive pentru probabilitatea unei gangrene, este delirul toxic, ce apare precoce, îmbracă forme severe și este însoțit de modificări cardio-respiratorii grave.

Timpul scurs de la apariția fenomenelor locale sau generale pînă la constituirea leziunilor necrozante este scurt, fiind în medie de 36 de ore.

*Gangrena clostridiană*, puerperală sau postabortum, este mai frecvent secundară manoperelor endouterine în scop terapeutic sau de inducere abortivă. Ruptura prematură de membrane, explorările frecvente prin tușeu vaginal ale evoluției travaliului, manoperele endouterine (coborîre de membru pelvian, extracție manuală de placentă, control manual), atunci cînd sînt efectuate în condiții necorespunzătoare și fără un baraj antibiotic profilactic, ori de cîte ori modificările lichidului amniotic și elementele clinice generale atestă dezvoltarea unui proces infecțios, pot predispune la apariția gangrenei puerperale clostridiene. Gangrena uterină determinată de clostridii apare în peste 85% din cazuri în avorturile provocate delictual și numai în 10—15% din cazuri reprezintă o complicație a parturiției, în care intervin o serie de factori conecși, metabolici și de reactivitate imunobiologică care, în corelație cu o supraveghere și dirijare necorespunzătoare a travaliului, creează premisele dezvoltării acestei complicații.

În practica obstetricală infecțiile cu germeni din grupul clostridiilor *perfringens* apar în următoarele circumstanțe:

— avort delictual;

— excepțional complică avortul spontan;

— infecție amniotică în cursul parturiției;

— complicații infecțioase în lăuzia imediată.

Poarta de intrare este reprezentată de plăgile anfractuoase create în special prin intervenții obstetricale (aplicații de forceps fără o evaluare corectă a statusului obstetrical, manipulări brutale, rotație necorespunzătoare etc.), precum și de plaga cervico-uterină. În cazul operației cezariene, inocularea poate avea loc atît la nivelul țesutului conjunctiv al peretelui abdominal, cît și la nivelul plăgii de histerotomie. Simptomatologia gangrenei clostridiene puerperale cuprinde o serie de modificări locale, loco-regionale și la distanță. Modificările locale interesează plăgile operatorii sau cervico-endometriale. Ele constau în scurgeri fetide, cenușii-maronii-negricioase, apoase, edem al marginilor plăgii, cu eritem și durere intensă (în cazul plăgilor operatorii), modificări de colorabilitate, ce atestă alterarea vitalității marginilor plăgii, la care se asociază distrucții ale structurilor mucoase exo- și endocervicale, în special. Coroborarea modificărilor de la poarta de intrare cu aspectul grav al stării generale (fenomene toxice severe, delir, prostrație, pierderea orientării temporo-spațiale, hemoliză, icter, insuficiență renală acută, frisoane, febră, perturbări hemodinamice și respiratorii) permite orientarea diagnosticului clinic. Precizarea diagnosticului se va face prin corelarea elementelor clinice cu datele investigațiilor bacteriologice.

**Diagnosticul gangrenei gazoase.** Evoluția gravă a afecțiunii impune stabilirea unui diagnostic precoce, care să permită instituirea rapidă a tratamentului, înainte de alterarea profundă a stării generale.

Scanned with OKEN Scanner

Elementele ce stau la baza stabilirii diagnosticului sînt:

— investigația anamnestică privind intervenția operatorie, aspectul desfășurării parturiției, circumstanțele de apariție a elementelor clinice etc.;

— prezența edemului, decolorarea plăgilor și prezența scurgerii de la nivelul plăgilor sau endocervicale, de aspect fetid, maroniu, cenușiu-negricios;

— prezența durerii la nivelul plăgii avînd în vedere, în special, apariția precoce și intensitatea;

— apariția precoce a elementelor de impregnare toxică generală, în special psihomotorie;

— apariția modificărilor generale septice la scurt timp de la momentul agresiunii (4—6 pînă la 24—36 de ore);

— prezența modificărilor de colorabilitate tegumentară și mucoasă ce atestă caracterul distructiv al leziunilor;

— prezența crepitațiilor;

— punerea în evidență pe lamă a bacililor grampozitivi, pleiomorfi;

— prezența unei leucocitoze foarte ridicate (peste 15 000—25 000 leucocite/mm$^3$), care îmbracă uneori aspect pseudoleucemoid;

— evidențierea prin examen radiologic a bulelor gazoase, în special în zona pelvi-abdominală;

— prezența icterului, insuficienței pulmonare, insuficienței renale acute, care sînt simptome ce apar destul de tardiv;

— hemoliza cu coloratia brună a urinii, considerată simptom semitardiv, asociat adesea cu leziuni tisulare profunde.

*Diagnostic diferențial.* Vor fi luate în considerație afecțiunile ce pot fi determinate de o serie de alți germeni anaerobi (streptococi, peptostreptococi, stafilococi) sau asociații de germeni anaerobi și aerobi (stafilococi aurii, streptococi microaerofili, bacili gramnegativi). Acești germeni pot determina modificări leziunale la nivelul plăgilor operatorii și al mucoaselor cervico-endometriale, asemănătoare celor produse de clostridii, punînd frecvent probleme dificile diagnostice și terapeutice. Exemple în acest sens le reprezintă gangrena sinergică Meleney, fasciita necrozantă și o serie de alte complicații cu floră polimorfă aero- și anaerobă.

**Prognostic.** Depistarea precoce și aplicarea unui tratament corect și complex constituie condiții primordiale ale unui prognostic favorabil. Un alt element care influențează prognosticul este forma anatomo-clinică a infecției, cele mai severe forme evolutive fiind miozitele clostridiene, ce dau un procent foarte ridicat de mortalitate.

Cu toate măsurile terapeutice intensive aplicate în cazurile severe, prognosticul gangrenei gazoase rămîne rezervat, persistînd încă o proporție foarte crescută de mortalitate, evaluată aproximativ între 20—50% din cazuri.

**Tratamentul.** Principiile fundamentale ce stau la baza terapiei corecte a gangrenei gazoase sînt:

— excizia chirurgicală precoce și largă a țesuturilor afectate;

— tratamentul antibiotic complex și masiv precoce;

— oxigenoterapia hiperbara.

Seroterapia, introdusă de Prevot și Weimberg în 1917, cu folosirea serurilor mono- sau polivalente după desensibilizare prealabilă, continuă să suscite discuții opinîndu-se, în general, pentru lipsa sa de eficacitate.

*Tratamentul antimicrobian* are la bază folosirea penicilinei în doze de 10—20 milioane pînă la 40—60 milioane u.I./24 de ore, în perfuzii. Doza de penicilină va fi stabilită în funcție de aspectul clinic și evolutiv al leziunilor, precum și de funcționalitatea renală. Ori de cîte ori se presupune existența unei asociații patogene microbiene, cum este cazul gangrenelor puerperale, penicilina se va asocia cu antibiotice din grupa macrolidelor sau oligoza-

Scanned with OKEN Scanner

haridelor, în funcție de aspectul clinic, datele examenului bacteriologic și evoluția sub tratament. Durata tratamentului depinde de evoluția leziunilor locale și de modificările sistemice.

*Tratamentul chirurgical* se diferențiază în funcție de particularitățile complicației infecțioase, constînd din debridări mari de plăgi cu drenaj, la care se asociază histerectomia totală cu anexectomie, în general. În cazul în care se pune problema histerectomiei, aceasta va fi efectuată precoce, înainte de apariția modificărilor lezionale ale organelor vitale. Indicația de histerectomie se pune în totalitatea cazurilor de gangrenă uterină puerperală sau postabortum. Stabilirea precoce a diagnosticului și a momentului optim de intervenție îmbunătățește radical prognosticul complicațiilor. Tratamentul chirurgical va fi asociat obligatoriu cu un tratament antimicrobian complex, precum și cu măsuri corespunzătoare de reechilibrare.

Oxigenoterapia hiperbară, introdusă în 1960 de Boerema, acționează asupra germenilor aerobi prin hiperoxie. Principiile tratamentului constau în eșalonarea sa în ședințe, 3—5 în primele 24 de ore, din care cel puțin 3 cu 3 bari intensitate și durată de 1 1/2—2 ore. Modificările hemodinamice în terapia cu oxigen hiperbar necesită corecție prin perfuzii și substanțe vasodilatoare. Îngrijirile deosebite pe care le impune terapia hiperbară se rezolvă cu ajutorul camerei multiloculare.

# 9. Peritonita de etiologie obstetricală

Infecția seroasei peritoneale reprezintă o complicație destul de frecvent întîlnită în practica obstetricală, care pune o serie de probleme diagnostice și terapeutice. Este foarte bine cunoscut ileusul inflamator cu apărare discretă sau absentă, însoțit uneori de febră și leucocitoză, ce complică o endometrită banală sau un avort infectat. Deseori, inflamația seroasei peritoneale, care apare în cadrul complicațiilor septice și ale parturiției, îmbracă aspectul unei stări de intoxicație cu lipsa reacției febrile, cu o curbă leucocitară neconcludentă, îngreunînd stabilirea precoce a diagnosticului. În aceste cazuri, precizarea diagnosticului impune un examen clinic complex, general și genital, la care se va adăuga investigația paraclinică a funcției renale, hepatice și cardio-pulmonare. Fenomenele abdominale în peritonitele astenice obstetricale se rezumă la meteorism discret cu sensibilitate spontană și la palpare, puțin concludente. De aceea, se va insista asupra importanței depistării sensibilității fundului de sac Douglas la tușeul vaginal și a tentativelor de mobilizare a uterului.

**Aspecte bacteriologice.** Bacteriologia infecțiilor peritoneale din practica obstetricală a cunoscut o serie de modificări determinate de extinderea utilizării antibioticelor și amplificarea investigației. Cercetările făcute în ultimii ani arată că bacteriologia peritonitelor de origine genitală se caracterizează prin asociații plurimicrobiene de germeni anaerobi și aerobi, cuprinzînd între 3—4 și 12—15 tipuri microbiene. Însămînțarea cavității peritoneale se realizează pe căi multiple, vasculolimfatică, salpingiană, inoculare directă. Asocierea și participarea fiecăreia dintre căile de însămînțare diferă foarte mult, în funcție de circumstanțele etiologice, manevrele obstetricale sau chirurgicale, particularitățile reactivității organismului, comportamentul florei microbiene de colo-

Scanned with OKEN Scanner

nizare şi a celei de suprainfecţie etc. Urmărirea dinamică arată că flora iniţială, reprezentată mai ales de streptococi, este înlocuită de stafilococi şi bacilii gramnegativi, pentru ca în ultimii ani să întîlnim asociaţii de germeni gramnegativi şi anaerobi sau gramnegativi, stafilococi şi anaerobi şi mai rar asociaţii de coci piogeni aerobi şi anaerobi. Cercetările statistice au arătat că asociaţiile aerobi şi anaerobi au o configuraţie variabilă de la o etapă la alta, în funcţie de antibioticele folosite, particularităţile florei de suprainfecţie şi aspectele evolutive ale afecţiunii. În general în peste 75% din cazuri sînt prezente asociaţiile de germeni gramnegativi aerobi şi germeni gramnegativi şi grampozitivi anaerobi. Participarea anaerobilor este demonstrată în proporţie de 60—75% din cazuri. Cunoaşterea spectrului bacteriologic, a particularităţilor comportamentale ale asociaţiilor bacteriologice bacteriene permite conducerea corespunzătoare a tratamentului antibiotic, antiinfecţios şi a măsurilor de îngrijire pre- şi postoperatorii.

Un studiu efectuat în Clinica Polizu, pe un număr de 126 de cazuri — peritonite de origine obstetricală internate în perioada 1.I.1967—31.XII.1976 — a arătat că în 19 cazuri a fost vorba de peritonite apărute ca o complicaţie a parturiţiei, în timp ce în 107 cazuri a fost vorba de peritonite postabortum (dintre acestea, 21 în trim. II şi 86 în trim. I). Cercetarea datelor anamnestice cu investigarea perioadei de timp scurs de la apariţia primelor simptome ce trădau perturbarea evoluţiei normale a sarcinii sau a lăuziei pînă la instalarea fenomenelor peritoneale ne-a furnizat următoarele date: în 59 de cazuri debutul a fost sub 3 zile, în 38 de cazuri între 3 şi 7 zile iar în restul cazurilor după 7 zile. În acest lot studiat au fost cuprinse cazurile de peritonită postabortum, peritonită după operaţie cezariană şi peritonită după naştere pe căi naturale (tabelul 25).

*Tabelul 25*

| Cadru naţional | Nr. Cazuri | Av. septic % |
|---|---|---|
| naşteri | 37 862 | 2,25 |
| avorturi incomplete | 38 915 | 2,19 |
| avorturi septice | 852 | |
| infecţie puerperală | 527 | |
| şoc septic | 219 | |
| peritonite | 126 | |

| Cadru naţional | Nr. cazuri | Peritonite % |
|---|---|---|
| naşteri | 37 862 | 0,25 |
| avorturi incomplete | 38 915 | 0,24 |
| avorturi septice | 852 | — |
| infecţie puerperală | 527 | 18,21 |
| şoc septic | 219 | 43,83 |

*Repartizarea cazuisticii în funcţie de complicaţii*

| | | |
|---|---|---|
| peritonită cu complicaţie | pulmonară | 32 cazuri |
| peritonită cu complicaţie | cardiovasculară | 30 cazuri |
| peritonită cu complicaţie | renală | 31 cazuri |
| peritonită cu complicaţie | hepatorenală | 9 cazuri |
| peritonită cu complicaţie | cerebrală | 9 cazuri |
| peritonită cu şoc septic | | 12 cazuri |

Analiza fenomenelor clinice de debut a evidenţiat în 91 de cazuri debutul prin dureri abdominale, cu prezenţa elementelor de semnătură septică: frisoane, febră, tahicardie, tahipnee, însoţite de modificări la nivel genital de tip subinvoluţie uterină, scurgeri sanguinolente fetide, lohii modificate, sensibilitate peritoneală la nivelul fundului de sac Douglas. Fenomenele de tip ileus paralitic au fost prezente într-o proporţie de 49% din cazuri, ele constînd din meteorism, lipsa tranzitului, stază gastrică. Tulburările de tranzit, de tip diareic, au fost prezente în 15% din cazuri. Frecvenţa diferită a manifestărilor ce traduc infecţia peritoneală presupune o atenţie deosebită în culegerea şi coroborarea datelor, precum şi în interpretarea lor.

Scanned with OKEN Scanner

*Tabelul 26*

| Germeni | Antibiotice (%) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | meticilină | peniciline | ceporan | kanamicină | gentamicină | cloramfenicol |
| Stafilococ hemolitic | 97,5 | 37,3 | 98,2 | 81,3 | 92 | 27 |
| *E. coli* | 57,3 | 22,4 | 72,1 | 88 | 95,7 | 75,4 |
| *Pseudomonas* | — | — | 69,4 | 75,3 | 88 | 29,6 |
| *Proteus* | 65,3 | 39,5 | 79,6 | 65,7 | 76,5 | 38,4 |
| Piocianic | 43,5 | 31,4 | 67,3 | 72,5 | 85,4 | — |
| Enterococ | 67,3 | 42,6 | 92,3 | 62,1 | 88,2 | 45,7 |
| *Cl. welchii* | 100 | 100 | 100 | 69,8 | 73,4 | 49,5 |
| *Aerobacter* | — | — | 67 | — | 79 | 73,4 |

Investigațiile paraclinice au o mare valoare în precizarea diagnosticului. Urmărirea spectrului bacteriologic și a sensibilității germenilor la antibiotice stă la baza tratamentului antiinfecțios. În tabelul 26 prezentăm aspectele derivate din studiul efectuat în Clinica Polizu privind spectrul bacteriologic și sensibilitatea la antibiotice.

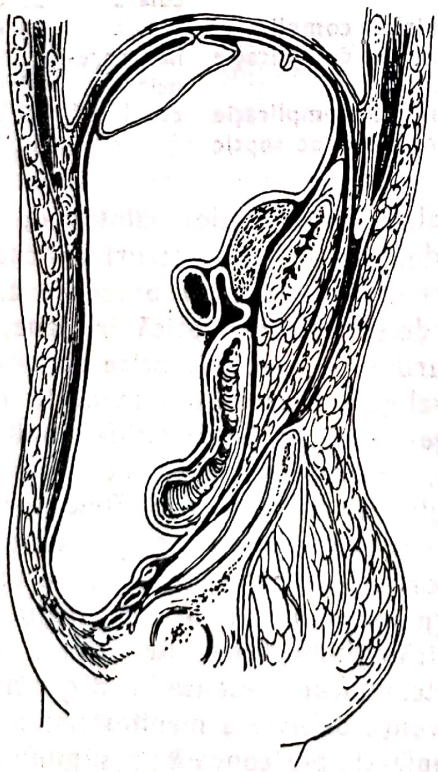


*Fig. 86.* — Imagine de ansamblu a cavității peritoneale.

**Aspecte etio-patogenice.** Modificările grave induse în economia organismului de infecția peritoneală secundară avortului și parturiției fac ca rezultatele terapeutice să difere foarte mult de la o etapă la alta, în funcție de experiență, bogăția cazuisticii, conceptul terapeutic adoptat etc. Adoptarea unor măsuri terapeutice corespunzătoare presupune înțelegerea particularităților etio-patogenice și fiziopatologice ale reacției organismului și ale seroasei peritoneale la agresiunea septică. Suprafața mare a seroasei peritoneale, complexitatea sa funcțională fac ca alterarea proprietăților sale să determine modificări microcirculatorii, volemice, biochimice, metabolice etc., cu repercusiuni severe asupra economiei organismului. Circumstanțele etiologice care stau la baza însămînțării infecțioase peritoneale în practica obstetricală sînt reprezentate de infecțiile cervico-endometriale, secundare unui avort sau parturiției, plăgile genitale suprainfectate, infecțiile severe parietale după operație cezariană, în special supurațiile subaponevrotice, infecțiile datorite dehiscenței breșei de histerotomie, hematoamelor infectate postoperație cezariană sau infecțiile cu punct de plecare un avort septic. În toate aceste cazuri contaminarea seroasei se poate realiza pe căi multiple, ea apărînd ca rezultanta unei propagări canaliculare, vasculo-limfatice sau prin inoculare directă. Peritonita

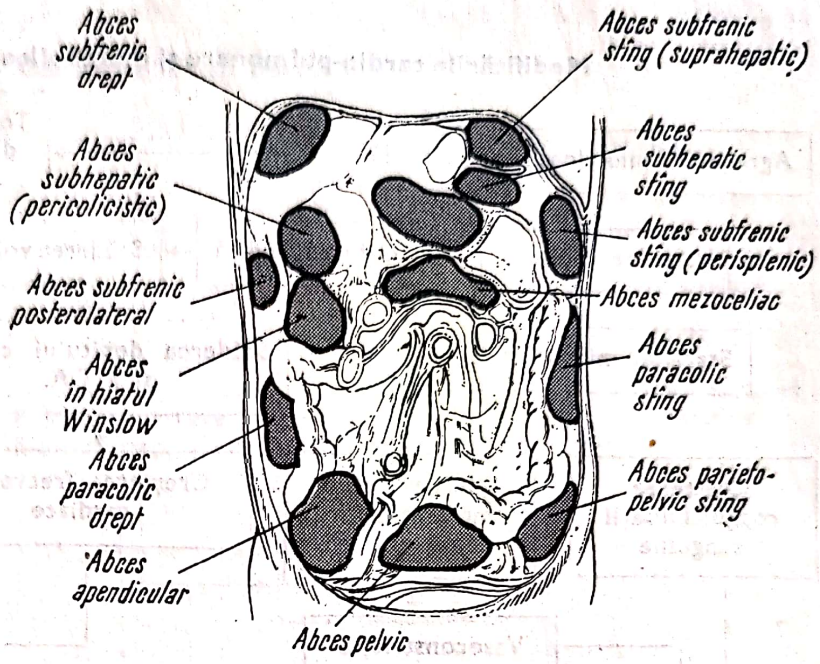



Fig. 87. — Peritonită multicavitară.

apare, astfel, ca o complicaţie de vecinătate, reprezentînd o entitate de sine stătătoare sau o complicaţie seroasă în cadrul unei stări septicemice. Aspectul nosologic al peritonitei are mare importanţă practică în stabilirea corectă a măsurilor terapeutice, deoarece în funcţie de gradul alterărilor sistemice şi corelarea acestora cu leziunile peritoneale (forma evolutivă a peritonitei, extensia infecţiei, localizare unică, multiplă sau generalizată) se va decide conduita terapeutică. Înţelegerea complexităţii modificărilor asociate infecţiei peritoneale este indispensabilă pentru evitarea evoluţiei spre ireversibilitate a tulburărilor declanşate de aceasta. Analiza amănunţită a următoarelor două scheme permite formarea unei imagini de ansamblu asupra modificărilor cardio-pulmonare şi metabolice în peritonite, cercul vicios determinat de acestea şi repercusiunile acestora asupra întregii economii a organismului.

Afectarea funcţiilor organelor vitale (cord, plămîn, rinichi, ficat, creier) diferă foarte mult în funcţie de agentul etiologic, modificările hemodinamice şi metabolice induse de acesta, măsurile terapeutice medicale şi chirurgicale.

Modificările cardio-vasculare au la bază perturbările volemice şi microcirculatorii induse de agresiunea endo- şi exotoxinică, cel mai adesea sub forma agregatelor de complexe imune ce cuprind complementul, endotoxina şi anticorpii, care par a juca un rol preponderent în determinismul modificărilor cardio-circulatorii.

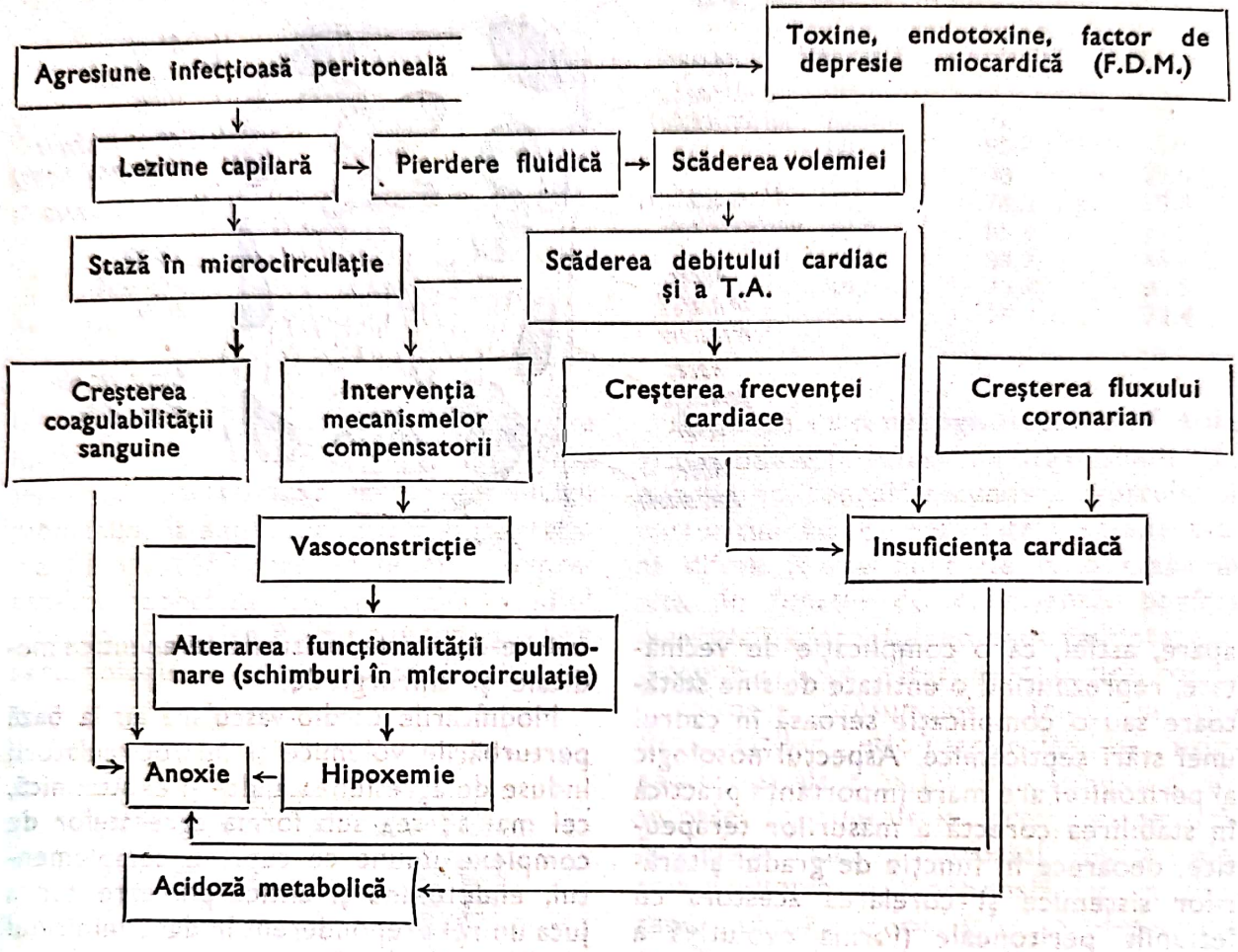
Intervenţia mecanismelor compensatorii şi a substanţelor ce stau la baza medierii inflamaţiei — de tip kinine, histamină, prostaglandine — perturbează şi mai mult comportamentul vascular, reologic şi metabolic.

Patologia pulmonară îmbracă aspecte diferite, mergînd de la sindromul de detresă respiratorie acută, ce complică frecvent peritonitele, pînă la infecţii bronho-pneumonice, abcese pulmonare, supuraţii pleurale.

Insuficienţa renală acută apare secundar perturbărilor volemice, microcirculatorii, hidroelectrolitice, metabolice şi de echilibru fluido-coagulant induse de suprafaţa mare a ariei de însămînţare septică oferită

*Tabelul 27*

**Modificările cardio-pulmonare și metabolice în peritonite**




de seroasa peritoneală. Intensitatea schimburilor între seroasă și structurile adiacente, bogăția vasculo-conjunctivă, capacitatea mare de resorbție toxică și exsudare explică rapiditatea instalării dezechilibrelor complexe hemodinamice, electrolitice, cu afectarea perfuziei viscerale, ce culminează cu șocul septic peritoneal, cu toate consecințele sale.

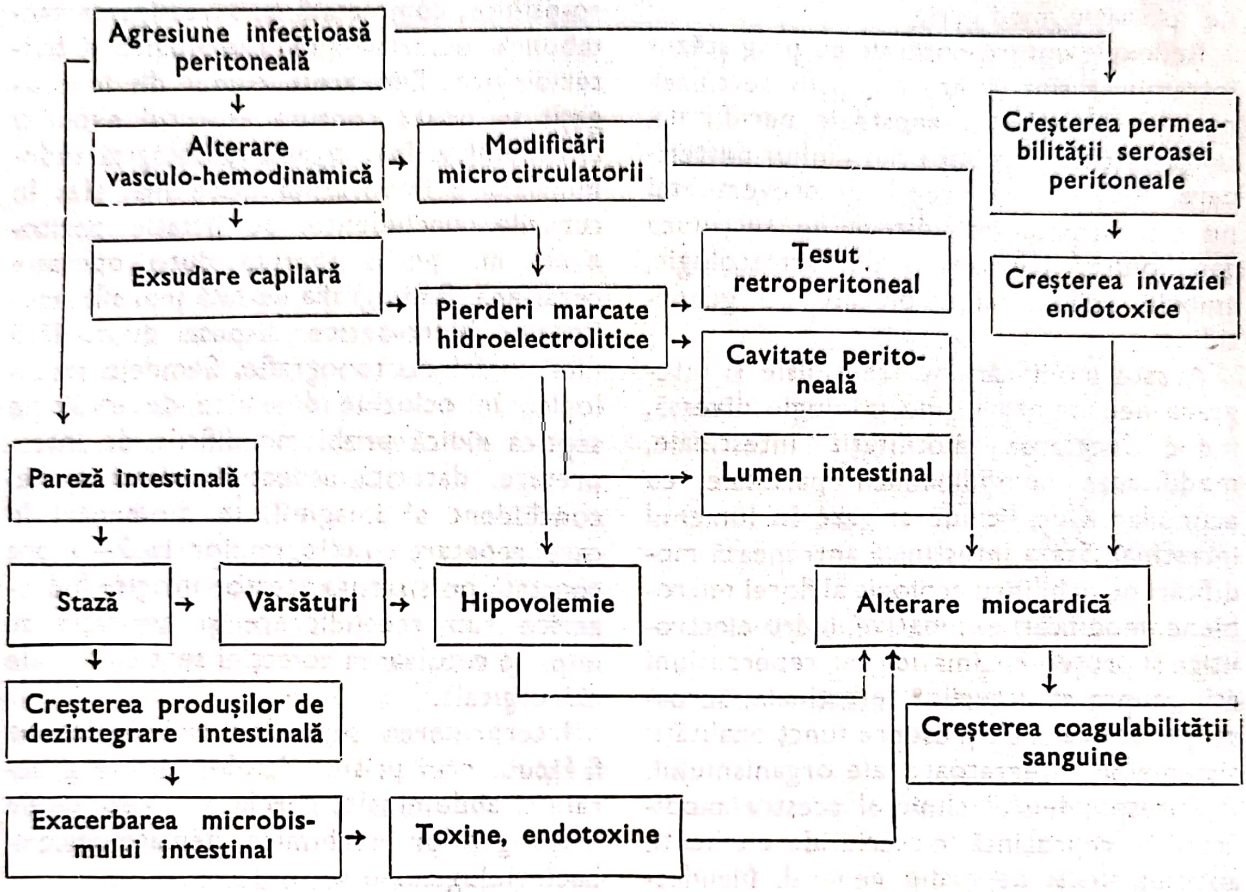
Exsudarea lichidiană conținînd apă, electroliți, proteine, elemente figurate, are loc la nivelul cavității peritoneale, în țesutul conjunctiv subperitoneal, în lumenul intestinal, în structurile parietale, intestinale putînd atinge valori impresionante de 10—12 l/24 de ore.

**Simptomatologie.** Tabloul clinic al peritonitei de origine obstetricală este dominat cel mai adesea de starea septică pe fondul căreia apar fenomene mai mult sau mai puțin caracteristice de inflamație peritoneală, ce constau din tulburări de tranzit intestinal și manifestări subiective și obiective de inflamație seroasă.

Ileusul dinamic. Tulburările de tranzit intestinal pot îmbrăca aspectul ileusului paralitic sau al fenomenelor acute de tip enterocolitic. Ileusul dinamic reprezintă una din complicațiile frecvente ale infecției seroasei peritoneale, el fiind prezent atît în infecțiile localizate de tip pelviperitonită, abces parietal peritoneal pelvin, cît și în formele de peritonită generalizată. El complică leziuni diverse ce merg de la hematocel pelvian, hematom pelvi-subperitoneal, soluție de continui-

*Tabelul 28*

**Cercul vicios în peritonite**




tate uterină, pînă la infecții severe, culminînd cu gangrena uterină. Ileusul dinamic reprezintă o formă reactivă ce poate fi întîlnită în diferite stări septice, urinare, pulmonare, meningo-encefalitice sau în diferite stări toxice.

*Cauzele abdomino-pelviene și generale ale ileusului dinamic:*

I. Iritație peritoneală chimică, infecțioasă, traumatică, vasculară.

II. Iritații extraperitoneale; hematom retroperitoneal, infecții renale, pelvisubperitoneale.

III. Factori etiologici extraabdominali: toxici, neurologici, infecțioși (septicemii, pneumonii, pleurezii, meningite), vasculari.

Patogenia ileusului dinamic prezintă o serie de aspecte caracteristice, a căror înțelegere tinde să se contureze din ce în ce mai mult, odată cu studierea receptorilor farmacologici. Este bine cunoscut, în prezent, că diferitele iritații extra- și intraperitoneale acționează prin intermediul reflexelor inhibitorii simpatice, discuțiile continuînd doar în ceea ce privește extensia acestor reflexe. Acțiunea inhibitorie simpato-adrenergică are loc prin intermediul plexurilor intrinseci această acțiune nefiind influențată de catecolamine. Inervația adrenergică intestinală cuprinde receptori de tip alfa și beta, acțiunea inhibitorie asupra motilității, exercitîndu-se prin intermediul receptorilor alfa. Reflexele inhibitorii intestinale sînt de două categorii:

— reflexe entero-enterale cu prag scăzut intramural și prag înalt prevertebral;

— reflexe cu punct de plecare extraintestinal și care influențează activitatea intestinului prin intermediul ganglionilor de asociație medulari.

Reflexele entero-enterale cu prag scăzut intramural sînt înlăturate prin secțiunea nervilor splanhnici, anestezie peridurală, rahianestezie, secțiunea rădăcinilor posterioare. Reflexele cu prag înalt prevertebral nu sînt interceptate direct de secțiunea ganglionilor paravertebrali. Farmacologic, ambele reflexe sînt blocate de guanetidine.

Aceste modificări de transmisie și integrare neuromotorie, de etiologie diversă, induc încetarea motilității intestinale, modificarea hemodinamicii parietale, cu acumularea de lichide și gaze în lumenul intestinal. Staza intestinală antrenează modificări de echilibru ecologic al florei microbiene, modificări exsudative, hidro-electrolitice și proteo-enzimatice cu repercusiuni atît asupra structurilor intestinale, seroasei peritoneale, cît și asupra funcționalității sistemelor integratoare ale organismului.

Corespondentul clinic al acestor modificări îl reprezintă o serie de elemente abdominale și de ordin general. Manifestările abdominale cuprind dureri, meteorism, oprirea tranzitului, stază gastrică, vărsături, prezența elementelor obiective de iritație peritoneală cu apărare discretă sau manifestă (semnul Blumberg), dispariția reflexelor cutanate abdominale, hiperestezie cutanată, hipersensibilitate a fundului de sac Douglas. Uneori fenomenele abdominale îmbracă aspectul de sindrom dispeptic, enterocolitic, în special în infecțiile supraacute, cu componentă hipertoxică. Manifestările generale cuprind elemente de semnătură septică (frisoane, febră, tahicardie, modificări de umiditate și colorabilitate a tegumentelor etc.) și manifestări de alterare a diferitelor organe ca urmare a grefei septice (endocard, plămîn, creier) sau ca o consecință a infecției asupra microcirculației în cazul șocului septic. Această pluralitate lezională impune obligativitatea unei explorări amănunțite genitale, abdominale, cardio-pulmonare, renale, hepatice și neuro-psihice, completată cu investigarea metabolică, hematologică, radiologică și bacteriologică. Din acest cumul de investigații se poate contura aspectul evolutiv al leziunilor. Investigația radiologică abdominală are importanță mare mai ales în cazurile concludente, de iritație peritoneală, mai puțin apărută după operație cezariană. Radiografia de față și profil arată imagini hidro-aerice dispuse difuz, fără nici un fel de topografie. Semnele radiologice în ocluziile dinamice de etiologie septică ridică probleme dificile de interpretare, datorită aspectului difuz și neconcludent al imaginii. În momentul în care repetarea radiografiilor la 2—3 ore constată persistența acestor imagini hidroaerice sub reechilibrare și aspirație se impune rezolvarea colecției septice pe cale chirurgicală.

Interpretarea semnelor radiologice va fi făcută prin prisma datelor clinice generale și abdominale, corelate cu rezultatele investigațiilor biochimice, hematologice și bacteriologice.

**Diagnosticul** sindromului abdominal acut, determinat de infecția seroasei peritoneale, presupune un cumul de investigații anamnestice, clinice, radiologice, biochimice, hematologice și bacteriologice.

Anamneza și investigațiile clinice vor căuta să precizeze momentul apariției primelor manifestări infecțioase la nivelul porții de intrare și sistemic, tratamentul aplicat, evoluția sub tratament, precum și particularitățile terenului, reflectate prin patologia preexistentă sau asociată sarcinii. Investigația clinică va elucida tabloul septic la poarta de intrare, manifestările abdominale precum și repercusiunile sistemice ale infecției. Datele de laborator vor evidenția spectrul bacteriologic al infecției peritoneale, fie prin cercetarea frotiului de exsudat peritoneal, fie prin cercetarea frotiului endocervical. Modificările biochi-

Scanned with OKEN Scanner

mice plasmatice vor fi evidenţiate prin investigaţiile metabolice, acido-bazice şi hidro-electrolitice.

Examenul radiologic evidenţiază lipsa pneumoperitoneului şi modificări nespecifice de tip aerocolie, cu sau fără prezenţa de niveluri lichidiene, a căror distribuţie este neregulată, fără corelare cu existenţa unui obstacol. Semnele biochimice şi hematologice cuprind modificări leucocitare, cel mai adesea leucocitoză cu polinucleazâ, mai rar leucopenie, o creştere a ureei sanguine ca urmare a suprasolicitării metabolice azotate şi a depăşirii capacităţii eliminărilor renale; deseori întîlnim hemoconcentraţie cu modificări diverse ale echilibrului ionic şi acido-bazic.

Dată fiind particularitatea reactivă a organismului gravid, diagnosticul peritonitei obstetricale este cel mai adesea supoziţional, clinic incert. Un alt aspect particular din punct de vedere diagnostic îl reprezintă peritonita *post partum* sau după operaţia cezariană, mai ales atunci cînd se instalează la bolnave supuse unui tratament antibiotic, aşa-zis de acoperire.

Terapia cu antibiotice decapitează deseori tabloul infecţios local şi general, dînd impresia unei vindecări aparente, ceea ce face ca stabilirea diagnosticului şi deci decizia terapeutică să întîrzie uneori foarte mult.

Această eroare evolutivă a determinat o serie de atitudini aşa-zis conservatoare, adesea greşit ghidate, care fac ca soluţionarea chirurgicală a cazului să fie temporizată pînă în momentul conturării direcţiei evolutive a procesului infecţios peritoneal, care de fapt cel mai adesea atestă tabloul unei peritonite închistate, multicavitare.

Apariţia modificărilor de tip fibro-conjunctiv pune probleme foarte dificile privind soluţionarea operatorie şi drenajul corect al acestor forme de peritonite. Un alt inconvenient al temporizării constă în crearea premiselor de recidivă prin imposibilitatea de soluţionare a tuturor

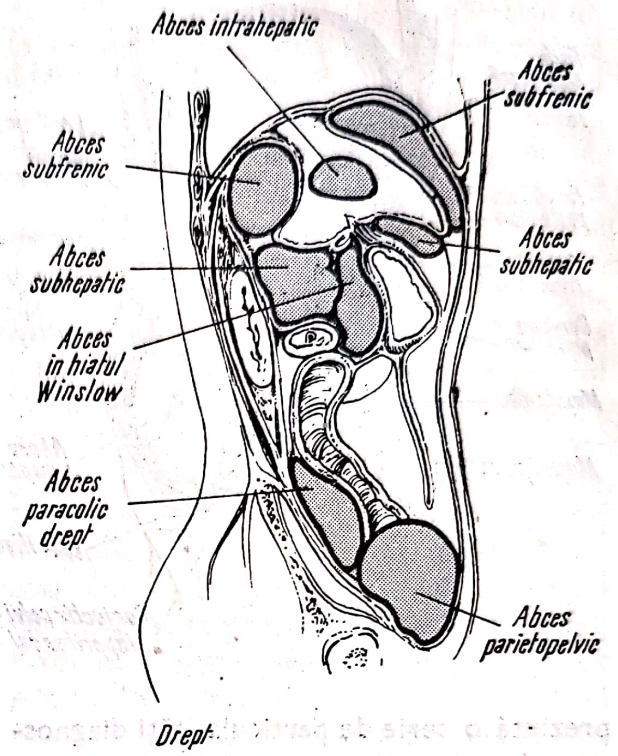



*Fig. 88.* — Topografia colecţiilor supurate peritoneale.

colecţiilor intraabdominale ce se află în diferite stadii evolutive (fig. 88).

Menţionăm că în cadrul unei reechilibrări volemice şi metabolice corecte, asociată unei terapii antibiotice adecvate, persistă următoarelor manifestări:

— balonare discretă;
— tulburări de tranzit;
— stază;
— facies vultuos, teros, anxios;
— modificări cardio-respiratorii de tip tahicardie; tahipnee, perturbări ale stabilităţii cifrelor tensionale;
— diminuarea diurezei sau scăderea capacităţii de concentraţie renală şi de eliminare hidro-ionică, chiar în absenţa unei evoluţii febrile; ace asta impune luarea în discuţie a posibilităţii unei colecţii peritoneale unice sau multiple, cu extensie variabilă, presupunînd instituirea de urgenţă a tratamentului chirurgical.

Peritonita generalizată, secundară evoluţiei extensive a unei pelviperitonite,

Scanned with OKEN Scanner

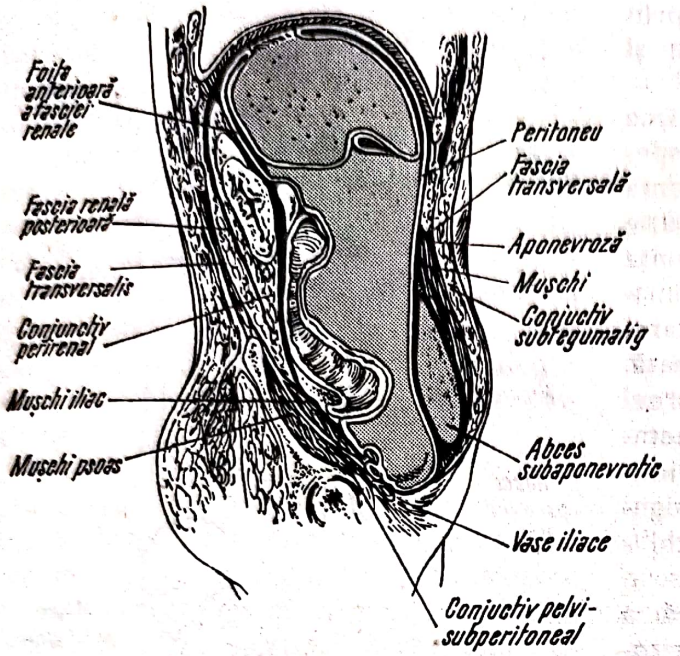



Fig. 89. — Abces subaponevrotic.

prezintă o serie de particularități diagnostice și terapeutice, consecințe ale perturbărilor interrelațiilor dintre reacțiile fundamentale de apărare a organismului, care, în corelație cu mecanismele locale intraperitoneale, caută sa localizeze procesul supurativ și modificările induse de germenii patogeni.

Surprinsă precoce, pelviperitonita poate fi soluționată, deseori printr-o simplă colpotomie, la care se asociază măsurile terapeutice generale, în timp ce depășirea momentului optim permite extinderea intraabdominală a procesului, ce impune rezolvarea terapeutică prin laparotomie cu drenaj larg, acordîndu-se o importanță majoră evacuării tuturor colecțiilor și asigurării funcționalității corecte a sistemului de drenaj.

Celelalte entități clinice de peritonită, asociate unei septicemii sau septico-pioemii, prezintă de asemenea particularități diagnostice și terapeutice privind încadrarea nosologică, momentul instituirii tratamentului chirurgical, dirijarea corectă a tratamentului medicamentos, comportamentul terapeutic față de poarta de intrare genitală.

În concluzie, diagnosticul peritonitei de etiologie obstetricală presupune o anamneză corectă privind evoluția sarcinii, complicațiile intercurente, debutul acestor complicații, particularitățile terenului gravidic etc., corelate cu un examen genital amănunțit, care să pună în evidență starea mucoaselor, aspectul scurgerilor endocervicale, starea uterului și a structurilor periuterine, simptomele de răspuns inflamator peritoneal, depistate prin tușeu vaginal, rectal, precum și prin explorarea cu ajutorul inspecției, palpării și auscultației abdominale, a comportamentului structurilor parietale și viscerale, pelviene și abdominale (fig. 89). Aceste investigații vor fi corelate cu explorarea radiologică pulmonară și abdominală, urocultura, cultura de germeni din secreția endocervicală și hemocultura, precum și cu investigarea biochimiei plasmatice și a componentelor fluido-coagulante celulare și plasmatice. Pe baza bilanțului lezional clinic și a repercusiunilor procesului infecțios asupra echilibrului biologic se va contura diagnosticul, precum și forma clinică de peritonită, în care se va lua în considerație extinderea procesului perito-

Scanned with OKEN Scanner

neal, intricarea lui cu modificările septicemice, septico-pioemice sau de perfuzie tisulară. În cadrul modificărilor de perfuzie tisulară se va acorda o mare importanță evaluării corecte a funcționalității renale și cardio-pulmonare. Un aspect particular în diagnosticul peritonitelor obstetricale îl constituie sindromul peritoneal din gangrena uterină, în care pe primul plan se situează, cel mai adesea, modificările toxice sau de tip hepato-nefretic, generate prin agresiunea toxinică tisulară și eritrocitară a germenilor anaerobi, în special clostridii. În aceste cazuri, stabilirea diagnosticului poate ridica uneori probleme, datorită aspectului mascat al leziunilor, ce pot scăpa uneori explorării (mai ales în cazul leziunilor necrotice localizate supraistmic, focale, insulare), datorită nespecificității simptomatologiei clinice.

Aceleași considerații sînt valabile și pentru gangrena uterină indusă de agenți chimici, toxici (săpun, tinctură de iod, decocturi etc.).

Această scurtă enumerare ne arată varietatea aspectelor clinice și evolutive ale peritonitelor obstetricale, precum și dificultățile diagnostice și terapeutice cu care este confruntat frecvent practicianul.

*Puncția-spălătură lavaj peritoneală*

Metodă de explorare folosită în practica diagnosticului proceselor patologice peritoneale, preconizată în 1964 de Root în S.U.A. și introdusă în Franța de Baumann sub denumirea de dializă peritoneală (denumire controversată actualmente), se utilizează mai ales în diagnosticul afecțiunilor traumatice și infecțioase peritoneale, atunci cînd datele clinice sînt neconcludente. În practica obstetricală este utilizată mai ales în diagnosticul peritonitelor astenice. Puncția se efectuează cu un trocar, după anestezie locală, la o distanță de 2 cm sub cicatricea ombilicală, dirijîndu-se troacarul spre fundul de sac Douglas, se scoate mandrenul și, dacă apare sînge, se renunță. În cazul cînd nu apare nici un fel de scurgere pe trocar se introduc circa 1 000 ml ser fiziologic ce se recuperează prin sifonaj lichidul obținut fiind supus studiului citologic, bacteriologic, biochimic. Acul poate fi lăsat 48—72 de ore, permițînd instituirea diferitelor proceduri terapeutice de spălătură peritoneală. Alți autori preferă efectuarea punctiei pe linia spino-ombilicală, la jumătatea acesteia, sau puncția dublă care constă în plasarea la nivelul foselor iliace, în afara vaselor epigastrice, a două trocare, care vor fi folosite în scop diagnostic și terapeutic. Interpretarea rezultatelor are importanță practică cînd numărul hematiilor depășește 100 000/mm$^3$, al leucocitelor, 2 500/mm$^3$ și cînd în cîmpul microscopic se constată frecvenți germeni. Prezența leucocitelor și a germenilor microbieni precum și comportamentul acestora la coloratia Gram sugerează diagnosticul de infecție peritoneală, dînd indicații orientative cu privire la flora bacteriană implicată. Metoda prezintă o serie de inconveniente legate de posibilitatea de lezare viscerală, intestinală și vezicală. Contraindicațiie metodei cuprind procesele patologice abdominale cu distensie mare, prezența cicatricelor după intervenții abdominale, patologia de crază sanguină, prezența elementelor de circulație colaterală venoasă abdominală.

*Diagnosticul ultrasonic al colecțiilor peritoneale*

Ultrasunetele tind să înlocuiască celelalte metode de explorare în diagnosticul colecțiilor lichidiene intraperitoneale, datorită inocuității, sensibilității, capacității de diferențiere a colecțiilor și maselor tumorale solide.

Cantitatea de lichid liber ce poate fi detectată cu ajutorul ultrasunetului este de 100 ml la cadavru și 300 ml *in vivo*. Evoluția proceselor patologice intraperitoneale poate fi urmărită cu ajutorul ultrasunetelor mai corect decît cu ajutorul

Scanned with OKEN Scanner

razelor X, al izotopilor și al metodelor de explorare clinică. Metoda ultrasonică permite diferențierea colecțiilor lichidiene închistate față de cele libere, prin modificarea poziției bolnavului.

Diagnosticul diferențial cu falsele imagini produse de organele cavitare ce conțin lichid, cum ar fi vezica urinară, colecistul, se realizează prin cercetarea topografiei colecției, formei, mărimii, modificării poziționale. Echipamentul tehnic constă în folosirea unui aparat tip Scan A sau B, care prin adaptarea unui transductor de 2 1/4 MHz permite reflectarea în proiecții diferite, în funcție de aparat, în imagine uni- sau bidimensională, a topografiei, mărimii și relațiilor cu structurile vecine a colecțiilor lichidiene intraperitoneale.

Prin folosirea tehnicii Scan B, imaginea apare bidimensională, în timp ce în Scan A imaginea apare ca o deflecție verticală față de orizontală, a cărei intensitate este proporțională cu ecoul reflectat.

În diagnosticul ultrasonic se impune pregătirea riguroasă a tegumentelor și mînuirea atentă a transductorului.

Cu ajutorul tehnicii ultrasonice este posibil diagnosticul ascitei, sîngerărilor, peritonitei generalizate, abceselor intraabdominale, precum și topografierea corectă a colecției, cu posibilitatea abordării chirurgicale adecvate a focarului. Repetarea la intervale diferite a examenului permite cercetarea evoluției sub tratament a respectivei colecții.

*Bazele anatomo-fiziologice și radiologice ale diseminării și localizării proceselor supurative intraperitoneale*

**Aspecte anatomo-fiziologice.** Anatomia seroasei peritoneale, parietale și viscerale, prezența numeroaselor reflexii peritoneale, a mezourilor, determină o adevărată compartimentare a cavității peritoneale. Mezocolonul transvers reprezintă principalul element de divizare a abdomenului în cele două etaje, supra- și submezocolic.

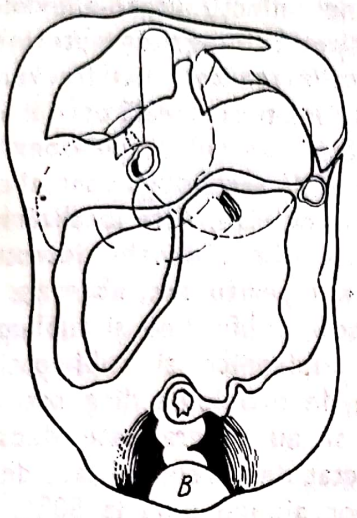
Inserția mezenterică împarte la rîndul ei etajul inframezocolic în două compartimente inegale, spațiile paracolice externe drept și stîng, ce reprezintă canale potențiale de difuziune între compartimentele abdominale superior și inferior. Aria peritoneală pelviană studiată în decubit dorsal prezintă comunicare cu spațiile paracolice, mai ales cu cel drept, cu care continuitatea este directă.

Spațiul paracolic drept comunică cu aria subhepatică, fosa hepato-renală (punga Morrison) și spațiul subfrenic drept. Ligamentul falciform separă spațiile subfrenice drept și stîng. Regiunea situată sub marginea liberă a ligamentului falciform, cu aspect triunghiular, permite comunicarea spațiilor subfrenic drept, subhepatic drept și subhepatic anterior stîng. Spațiul subfrenic stîng și cel subhepatic stîng comunică între ele, astfel încît formează o arie perihepatică stîngă, care este în legătură cu aria perisplenică, după cum rezultă din fig. 90 și 91.

Ligamentul freno-colic stîng, ce fixează flexura stîngă a colonului la diafragm, compartimentează și izolează parțial comunicarea între spațiul paracolic stîng și spațiul perisplenic stîng. Această compartimentare, corelată cu procesele de peristaltică și de circulație intersectorială lichidiană, permite înțelegerea particularităților comportamentale ale curenților funcționali intraperitoneali și perturbările acestora, determinate de agresiunile infecțioase asupra acestei seroase.

**Aspecte radiologice.** Studiile de peritoneografie au arătat că spațiul paracolic drept reprezintă comunicanta majoră între etajele abdominal inferior și abdominal superior. Introducerea de fluid radioopac în etajul inframezocolic arată că acesta părăsește aproape imediat aria peritoneală pelviană, ascensiunea în etajele superioare producîndu-se prin firidele paracolice. Curentul paracolic stîng este mai slab și

Scanned with OKEN Scanner



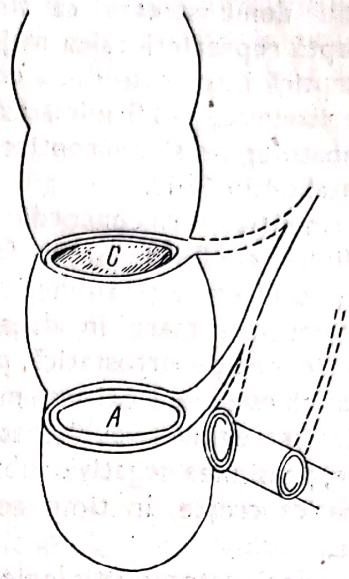




*Fig. 90, 91.* — Imaginile schematice ale circuitului lichidelor intraperitoneale cercetate radiologic.

mai lent, cu orientare craniană, limitată de ligamentul freno-colic. Curentul ascendent major intraperitoneal se îndreaptă prin firida paracolică dreaptă, pe lîngă marginea inferioară a ficatului, spre spaţiul subhepatic drept, în special la nivelul extensiei sale posterioare, punga Morrison. O parte din fluid tinde să păstreze distribuţia medială înainte de a difuza în întreaga cavitate.

Introducerea substanţei radioopace în spaţiul supramezocolic drept arată aceeaşi orientare a curenţilor circulanţi.

Inserţia mezenterică pare a reprezenta o barieră în calea difuziunii procesului exsudativ.

Cercetările de peritoneografie, corelate cu studii de presiune hidrostatică, demonstrează particularităţile circulaţiei lichidiene intraperitoneale precum şi ale distribuţiei colecţiilor purulente.

Pare foarte probabil ca diferenţa de presiune hidrostatică între abdomenul superior şi inferior, în poziţie de orto-

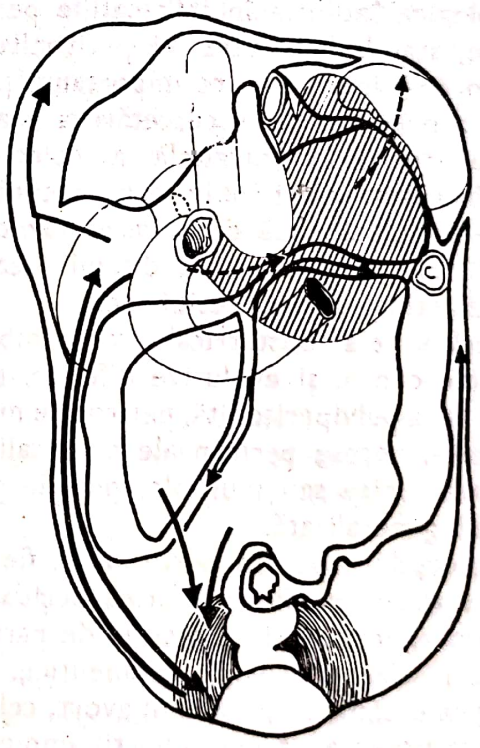



*Fig. 91*

statism, să stea la baza difuzării procesului supurativ din porţiunile declive în zonele subhepatice şi subfrenice.

Forţa gravitaţională contribuie, alături de procesele exsudativ-fibrinoase, la compartimentarea exsudatelor supurate intraperitoneale.

Aceste studii demonstrează că firida paracolică dreaptă reprezintă calea majoră de difuziune septică între cele două compartimente peritoneale, confirmînd astfel studiile morfopatologice și necroptice efectuate de Mitchell în 1940.

Cercetările menționate concordă cu observațiile clinice conform cărora frecvența abceselor subfrenice și subhepatice este de 2—3 ori mai mare în dreapta decît în stînga. În poziție ortostatică, presiunea hidrostatică este de 3 ori mai mare în pelvis decît în regiunea subhepatică, iar în inspirație, presiunea negativă subfrenică și subhepatică crește, în timp ce în expirație scade.

Aceste date de anatomo-fiziologie și radiologie, corelate cu modificările fiziopatologice întîlnite în inflamațiile peritoneale, stau la baza terapiei peritonitelor.

Un principiu de mare importanță practică izvorît din aceste cercetări este acela că abordarea chirurgicală a colecțiilor subdiafragmatice și subhepatice trebuie să se facă numai după delimitarea lor completă, pentru a se evita diseminarea de partea stîngă și deci recidivele.

Peritonitele obstetricale vor îmbrăca aspecte clinice și evolutive diferite, mergînd de la pelviperitonită, peritonite multicavitare, abcese peritoneale cu localizare diversă, unice sau multiple, pînă la peritonită generalizată.

Colecțiile supurate peritoneale, fie sub forma abceselor, fie sub forma peritonitei multicavitare, prezintă o serie de particularități diagnostice și terapeutice. Ele apar ca o complicație a unui avort, cel mai adesea provocat, a unei infecții amniotice, infecții puerperale, operații cezariene. O grupare a circumstanțelor etiologice ne permite diferențierea a trei aspecte majore:

1) abcese apărute secundar operației cezariene;

2) abcese apărute ca urmare a dehiscenței plăgii după cezariană sau a perforării accidentale a unui organ cavitar (uter, intestine);

3) abcese apărute ca urmare a propagării unei infecții utero-anexiale fără compromiterea integrității uterine.

Localizarea cea mai frecventă o reprezintă zona peritoneală pelviană, unde poate îmbrăca aspectul de pelviperitonită, abces de fund de sac Douglas sau abces de perete lateral pelvian. Alte localizări sînt reprezentate de abcesele intestino-epiploice frecvent peritubare, abcesele mezoceliace, abcesele subfrenice și subhepatice. Abcesele subfrenice și subhepatice ridică o serie de probleme diagnostice și terapeutice și au o gravitate deosebită, lucru reflectat de cifrele ridicate de mortalitate, ce pot ajunge pînă la 50%.

Simptomatologia colecțiilor intraperitoneale delimitate este deseori ștearsă, nespecifică, fiind mascată de starea septică generală și modificările de la poarta de intrare.

În cadrul manifestărilor patologice întîlnim deseori semne toraco-pulmonare, cum ar fi: dureri în etajele abdominal superior și toracal inferior, dispnee, tuse, prezența de raluri pulmonare bazale, ce pot pune probleme de diagnostic diferențial cu colecțiile pulmonare, edemul pulmonar acut sau diferite alte afecțiuni toraco-pulmonare. În cadrul abceselor pelviene, simptomatologia poate fi mascată deseori de fenomenele urinare și rectale, care în lipsa unei explorări corecte pot fi confundate cu procesele patologice genito-urinare și intestinale.

Explorarea abdominală prin palpare, combinată cu tușeu vaginal și rectal, permite evidențierea fenomenelor inflamatorii, precum și a colecției, caracterizată prin proeminarea și împingerea fundului de sac posterior cu detectarea fluctuenței la acest nivel.

Diagnosticul abceselor ileo-jejuno-mezenterice ridică probleme dificile clinicianului, dat fiind nespecificitatea simptomatologiei, precum și lipsa unor modificări radiologice concludente. Explorarea ultrasonică pare a contribui substan-

Scanned with OKEN Scanner

țial la îmbunătățirea diagnosticului acestor colecții. În aceste supurații fenomenele dominante sînt cele de tip septicemic sau septico-pioemic, ajungînd pînă la insuficiență viscerală diversă, în timp ce semnele de iritație peritoneală sînt șterse, neconcludente, ele exteriorizîndu-se prin dureri difuze, deseori fără apărare reactivă și cu prezența tulburărilor de tranzit, de aspect și gravitate diferite.

Abcesele paracolice prezintă ca elemente semnificative durerile, împăstarea parietală cu modificări de tranzit și reacția peritoneală de intensități diferite.

Această simptomatologie polimorfă, cu asociație diversă, între răsunetul abdominal și manifestările generale, arată dificultățile pe care le poate întîmpina clinicianul în stabilirea diagnosticului. Corelarea datelor epidemiologice anamnestice și clinice cu investigația radiologică, ultrasonică, hematologică și biochimică, permite conturarea diagnosticului și a atitudinii terapeutice. În abcesele subfrenice și subhepatice, manifestările clinice și radiologice pot fi deseori predominant toracice, mergînd de la exsudate pleurale, ascensionarea diafragmului, scăderea mobilității diafragmului, infiltrate la nivelul teritoriilor bazale pulmonare, modificări ale topografiei structurilor subdiafragmatice, pînă la prezența semnelor specifice radiologice ale supurației subdiafragmatice, prezența de imagini hidroaerice subdiafragmatice etc. Completarea examenului radiologic prin radiografii poziționale (Trendelenburg, semidecubit), radiografii cu substanță de contrast (pasaj baritat) permite localizarea procesului patologic. În celelalte supurații intraperitoneale, semnele radiologice vor consta în depistarea modificărilor poziționale ale anselor intestinale, perturbarea relațiilor dintre structurile parietale abdominale, distensia gazoasă intestinală, prezența de imagini hidro-aerice, de topografie, mărime și distribuție diferite. În supurațiile cu localizare pelvi-peritoneală, culdocenteza permite elucidarea diagnosticului, în majoritatea cazurilor.

Diagnosticul diferențial al supurațiilor peritoneale ridică probleme multiple, luîndu-se în discuție totalitatea proceselor patologice, intra- sau extraabdominale, medicale sau chirurgicale, ce pot determina reacție peritoneală.

*Tratament*

Conduita terapeutică în peritonita obstetricală prezintă o serie de particularități ce derivă din suprafața mare a seroasei peritoneale, particularitățile multiple de difuziune ale procesului septic și complexitatea modificărilor induse în economia generală a organismului. Determinismul polimicrobian al infecțiilor peritoneale de etiologie obstetricală, precum și integrarea lor frecventă în cadrul unor fenomene septice generalizate, face ca măsurile terapeutice să grupeze proceduri multiple, medicale și chirurgicale, menite să combată fenomenele infecțioase, tulburările metabolice, hemodinamice și volemice, acidobazice, patologia de tranzit intestinal, precum și consecințele imediate și tardive ale acestor tulburări.

Tratamentul antiinfecțios are la bază folosirea diferitelor asociații antibiotice, în concordanță cu investigațiile bacteriologice, atît la nivelul porții de intrare, cît și la nivel peritoneal și hematogen. Individualizarea dozei și alegerea antibioticului ține, de asemenea, seama de funcționalitatea hemodinamică și hepato-renală, precum și de statusul obstetrical (vîrsta sarcinii, viabilitatea fetală, evoluția travaliului). Calea de administrare a antibioticelor este reprezentată de cele două forme de administrare parenterală, intravenoasă și intramusculară, deoarece calea intraperitoneală este foarte controversată, mai ales în urma lucrărilor lui Dees privind utilizarea intraperitoneală a sulfonamidelor.

Scanned with OKEN Scanner

Experiența lui Cohn și colab., publicată în 1960, privind utilizarea intraperitoneală a kanamicinei, a determinat o dezvoltare marcată a studiilor privind terapia antibiotică intraperitoneală. Idealul îl reprezintă utilizarea unui drog cu spectru larg antimicrobian, cu resorbție bună și fără efecte toxice.

Kanamicina este oto- și nefrotoxică, iar aminoglicozidele, în general, interacționează cu substanțele anestezice, în special cu miorelaxantele, producînd paralizie musculară, depresie respiratorie.

Actualmente antibioticul ce tinde a fi utilizat din ce în ce mai mult pe cale intraperitoneală este cefalotinul, care prezintă o serie de avantaje: spectru microbian larg, toxicitate hepato-renală scăzută, eliminare atît renală, cît și extrarenală, perioadă de înjumătățire de 30 de minute, iar în anurie între 8 și 32 de ore. Alte avantaje sînt reprezentate de lipsa de interferență cu miorelaxantele, precum și de capacitatea de eliminare extrarenală.

Terapia antibiotică peritoneală va fi asociată terapiei sistemice.

E. B. Smith, în 1976, pe 210 cazuri de peritonită generalizată, cu durata de 4—120 de ore de la debut pînă la instituirea terapiei, constată o mortalitate de 3,3% în cazul drenajului chirurgical cu 3 drenuri, două parieto-colice și unul pelvian, cu introducere zilnică de 2—4 g cefalotin în soluție fiziologică, în perfuzie sau injectat direct cu seringa în decurs de 4—8 minute. Suplimentarea generală a tratamentului antiinfecțios va fi concordantă cu evoluția tabloului septic, funcționalitatea parenchimelor vitale, particularitățile evolutive ale infecției.

*Irigația—dializă peritoneală* este metoda care tinde să se instaleze după 1964 și ea constă în administrarea a aproximativ 8 l/24 de ore, intraperitoneal, a unei mase lichidiene cu următoarea compoziție, sodiu 155 mEq/l, clor 104 mEq/l, calciu 3 mEq/l, magneziu 1,5 mEq/l, acetat 35 mEq/l, glucoză 83 mosm/l. Fiecare flacon conține 1 g cloramfenicol și 1 g colimicină. Temperatura flaconului în momentul administrării va fi în jur de 20°. Ritmul de irigație va fi de 1 litru la 3 ore. Este preferabil ca tuburile folosite să fie confecționate din silastic. Numărul tuburilor va fi de 3—4, iar plasarea va fi făcută epigastric, în fosele iliace, și decliv. Durata irigației-dializă este în medie de 5 zile. Datorită interferențelor curarizante ale unor antibiotice folosite, este preferabil ca tratamentul să înceapă în momentul decurarizării bolnavului. Lichidul colectat din dializă va fi examinat bacteriologic, electrolitic, citologic. Gentamicina va fi folosită în lichidul de dializă numai după testarea sensibilității germenilor și evaluarea funcției renale.

*Aspirația gastrică* preconizată de Ochsner în 1928 și Sealey în 1936 pentru combaterea ileusului postoperator, odată cu aprofundarea noțiunilor de fiziopatologie intestinală și înlocuirea conceptului de ileus postoperator cu cel de dezorganizare funcțională postoperatorie, propus de Champout, prezintă o serie de restrîngeri ale indicațiilor terapeutice. Indicația de aspirație se menține pentru peritonite, ocluzii, supurații parietale profunde, reinterveții precoce. Această restrîngere a indicațiilor ține de perturbările secreției digestive, de leziunile traumatice și infecțioase supraadăugate procedeului, precum și de complicațiile pulmonare. Cunoscut fiind faptul că în afara dezorganizării motrice provocată de infecția peritoneală, orice intervenție perturbează motilitatea intestinală în grade diferite, iar reluarea acesteia apare după 2—4 ore, pînă la 36—48 de ore (motilitatea intestinului subțire apare după 2—4 ore, în timp ce cea colică după 20—36 de ore), iar absorbția intestinală apare după 48 de ore, se conturează clar necesitatea diferențierii indicațiilor de aspirație gastrică, pentru a permite folosirea terapeutică a avantajelor oferite de calea digestivă. De

Scanned with OKEN Scanner

*Tabelul 29*

**Efectul drogurilor adrenergice asupra receptorilor alfa şi beta**
(după S. E. Epstein E. şi Braun Wald)

| Organ efector | Receptor | Răspuns |
|---|---|---|
| *Cord* | | |
| Nodul sinoatrial | Beta | Tahicardie |
| Nodul atrioventricular | Beta | Creşte viteza de conducere şi micşorează perioada refractară funcţională |
| Atrii şi ventriculi | Beta | Cresc contractilitatea |
| *Vase* | | |
| Ale muşchilor scheletici | Alfa şi beta | Contracţie sau relaxare |
| Ale pielii | Alfa | Contracţie |
| *Musculatura bronşică* | Beta | Relaxare |
| *Musculatura netedă gastrointestinală* | | |
| Stomac | Beta | Scade motilitatea |
| Intestin | Alfa şi beta | Scade motilitatea |
| *Sfinctere gastrointestinale* | | |
| Stomac | Alfa | Contracţie |
| Intestin | Alfa | Contracţie |
| *Vezica urinară* | | |
| M. detrusor | Beta | Relaxare |
| Trigon şi sfincter | Alfa | Contracţie |
| *Ochi* | | |
| M. radiar, iris | Alfa | Contracţie (midriază) |
| M. ciliari | Beta | Relaxare |

aceea, aspiraţia gastrică reprezintă o metodă terapeutică utilă atunci cînd indicaţia este făcută corect, prevenind consecinţele acumulării lichidiene şi toxice gastro-intestinale, dar impunînd în acelaşi timp o supraveghere atentă, cu profilaxia complicaţiilor metabolice, traumatice, infecţioase, pe care le poate genera acest procedeu.

**Tratamentul ileusului dinamic.** Conduita terapeutică modernă izvorăşte din cunoştinţele de fiziologie şi fiziopatologie intestinală, el fiind reprezentat de măsuri medicale şi chirurgicale.

Tratamentul medical are la bază cunoştinţele acumulate în ultimii ani cu privire la farmacodinamia α- şi β-receptorilor. Transmisia adrenergică poate fi antagonizată prin guanetidină şi bretilium, care scad eliberarea de noradrenalină la nivelul terminaţiilor nervoase, sau prin folosirea α-blocantelor de tip fenoxibenzamină, fentolamină, ce previn acţiunea inhibitorie a noradrenalinei asupra neuronilor intrinseci.

Terapia prin blocare adrenergică se asociază cu stimularea colinergică.

Schema de tratament propusă de Catchpole, după studiul a peste 30 de cazuri, cu rezultate bune, constă în:

— guanetidină 20 mg, administrată în perfuzie timp de 40 de minute;

— betanediol 2,5 mg administrat s.c., repetat la 30 min., dacă nu apar eliminări de gaze;

Scanned with OKEN Scanner

— asocierea neostigminei în doză de 0,05—0,5 mg i.v. la 3—4 min., pînă la apariția emisiunilor de gaze sau a eliminărilor de fecale (neostigmina poate înlocui Betanediolul);

— Betanidina 30 mg, în perfuzie, administrată timp de 40 min.

Tratamentul se face sub urmărire atentă cardiacă (puls, tensiune arterială, fenomene subiective) și bolnavii vor fi ținuți 24 de ore în repaus pentru evitarea perturbărilor hemodinamice ortostatice. Autorii menționați propun ca această terapie să fie efectuată la bolnavii cu echilibru volemic și electrolitic normal.

Alte droguri propuse în terapia ileusului dinamic sînt reprezentate de tranchilizantele cu efect secundar α-blocant, cum ar fi clorpromazină 0,5 mg/kilocorp i.m., trifluperidol 0,05 mg/kilocorp i.m., tetrabenazină.

Întrucît enumerarea tuturor metodelor terapeutice folosite în ileusul postoperator și în ileusul dinamic, în general, este imposibilă, considerăm că folosirea drogurilor α-blocante, alături de parasimpaticomimetice, reprezintă formula terapeutică cea mai adecvată datelor actuale de fiziologie și fiziopatologie intestinală. Această terapie trebuie adaptată particularităților cazuistice și de reactivitate.

În Clinica Polizu, terapia ileusului dinamic cuprinde un cumul de măsuri menite să restabilească echilibrul volemic, hidroelectrolitic și metabolic, la care se adaugă medicația β-blocantă și fenotiazinică, cuprinzînd asociații de Inderal și Tisergin, administrate în perfuzie sau intramuscular, la care se asociază administrarea subcutanată sau intravenoasă de parasimpaticomimetice (tip miostin), în funcție de răspunsul la această terapie. La un interval de 30 de minute pînă la o oră de la tratament, în funcție de calea de administrare, se va face obligatoriu o clismă sărată. Alte metode de stimulare, cum ar fi dilatația anală sau perfuzii cu substanțe reglatoare ale tonusului simpatic, vor intra în discuție diferențiat, în funcție de contextul etiopatogenic și diagnostic al cazului.

*Drenajul în peritonita generalizată*

Reprezintă una din problemele cele mai controversate ale chirurgiei abdominale. Problema indicațiilor, tipului, tehnicii, materialului folosit continuă să suscite numeroase discuții.

Halsted, în 1898, afirma că « lipsa totală a folosirii drenajului este mai bună decît folosirea ignorantă ». Autorul insista foarte mult asupra riscurilor drenajului, reprezentate prin complicații mecanice, infecțioase, traumatice, punînd în discuție importanța materialului din care este confecționat tubul de dren, ce trebuie să îndeplinească o serie de condiții pentru a evita complicațiile legate de drenaj.

Lawson Tait, în 1887, elaborează un principiu în totală contradicție cu afirmațiile lui Halsted și care constă în « drenaj în toate cazurile de dubiu ».

Tolbert și Zuidema afirmă că nici pînă în zilele noastre această controversă nu a fost rezolvată.

Yates, în 1905, pe baza unor studii extensive istorice, clinice, experimentale, susține că drenajul cavității peritoneale este imposibil de realizat corect, argumentînd aceasta prin studii de biofizică și fiziologie.

Condon, în 1972, arată că de multe ori drenajul este un focar infecțios ce contribuie la perpetuarea stării septice intraperitoneale. Stone, în 1971, afirmă că majoritatea chirurgilor evită drenajul în cazul peritonitelor generalizate la adult, bazîndu-se pe cercetările diferitelor școli chirurgicale care afirmă că un drenaj corect al întregii cavități peritoneale este imposibil. Drenajul ar reprezenta un factor nociv datorită următoarelor complicații:

— izolarea tubului de dren după 6—12 ore de la aplicare;

— reacția exsudativ-inflamatorie provocată de prezența tubului de dren;

Scanned with OKEN Scanner

— colonizarea infecţioasă a tubului;
— reacţii conjunctivo-fibrinoase cu formare de bride ce reprezintă sursa unor complicaţii ocluzive;
— leziunile de decubit determinate de tub;
— lipsa posibilităţii de funcţionalitate corectă a mecanismelor de apărare antiinfecţioasă în jurul tubului, datorită lipsei aportului vascular.

Faţă de controversele din literatură se impune o delimitare a atitudinii faţă de drenaj în peritonitele obstetricale. Astfel, în colecţiile localizate, cum ar fi pelviperitonita, abcesul de Douglas, abcesul latero-parietal, în cazul existenţei unor condiţii optime reprezentate prin fluctuenţă, contact intim la fundul de sac vaginal posterior sau lateral, bombarea la nivelul unuia din fundurile de sac, drenajul prin colpotomie rezolvă cel mai adesea problema. În peritonitele localizate subombilical sau supraombilical, drenajul colecţiilor poate fi asigurat corect prin intervenţia în focar. În ceea ce priveşte peritonitele generalizate, drenajul comportă încă numeroase dispute. Păstrarea drenajului ca metodă terapeutică în tratamentul peritonitei obstetricale derivă din următoarele consideraţii:
— dezvoltarea mare a fundului de sac Douglas;
— creşterea capacităţii exsudative peritoneale;
— persistenţa focarului de inoculare genitală, ce poate contamina cavitatea canalicular sau hemato-limfatic;
— însămînţarea polimicrobiană;
— discordanţa dintre leziunea utero-anexială, stabilită prin metode clinice şi realitatea morfopatologică;
— lipsa unor criterii ferme unanim admise privind atitudinea faţă de uter şi anexe;
— lipsa unei posibilităţi de excludere a gradului de contaminare a structurilor conjunctive şi vasculare, parametriale şi lombo-ovariene;
— perturbările complexe ale circuitelor funcţionale lichidiene intraperitoneale, precum şi lipsa posibilităţii de evaluare corectă a gradului lezional conjunctivo-vascular subperitoneal.

Aceste considerente creează o serie de particularităţi de atitudine terapeutică în peritonitele întîlnite în practica obstetricală şi explică, în mare parte, pluralitatea formelor evolutive precum şi frecvenţa asocierii însămînţării peritoneale cu diseminările de tip septicemic, septico-pioemic, şoc septic şi diferite insuficienţe viscerale (renală, pulmonară, hepatică).

Observaţiile clinice făcute pe peritonitele generalizate operate în ultimii 10 ani în Clinica Polizu ne permit să afirmăm importanţa asigurării unui drenaj corect, a plasării corespunzătoare a tuburilor de dren şi a controlului funcţionalităţii şi permeabilităţii acestora. Evitarea complicaţiilor legate de drenaj, în special a senzaţiei de falsă securitate conferită de prezenţa drenului, presupune o adaptare a drenajului la particularităţile supuraţiei intraperitoneale şi o urmărire corespunzătoare (fig. 92).

Cercetările clinice şi experimentale au demonstrat colonizarea retrogradă a drenului, cu formarea unor abcese secundare prin suprainfectare.

Materialul din care sînt confecţionate tuburile de dren, precum şi tehnica de drenaj, diferă foarte mult de la o şcoală la alta, mergînd de la tuburi de cauciuc moi, care prezintă o serie de dezavantaje (iritaţie tisulară, colabare, colonizare bacteriană), pînă la tuburile din diferite materiale plastice (polietilen, silastic, teflon), care înlătură o serie din neajunsurile tuburilor de cauciuc.

Şcoala anglo-saxonă este adepta drenajului aspirativ tip Penrose, simplu sau modificat de Hanna, care adaugă o pompă aspirativă pentru a creşte eficienţa.

Prevenirea colonizării microbiene se realizează prin folosirea unor circuite

Scanned with OKEN Scanner

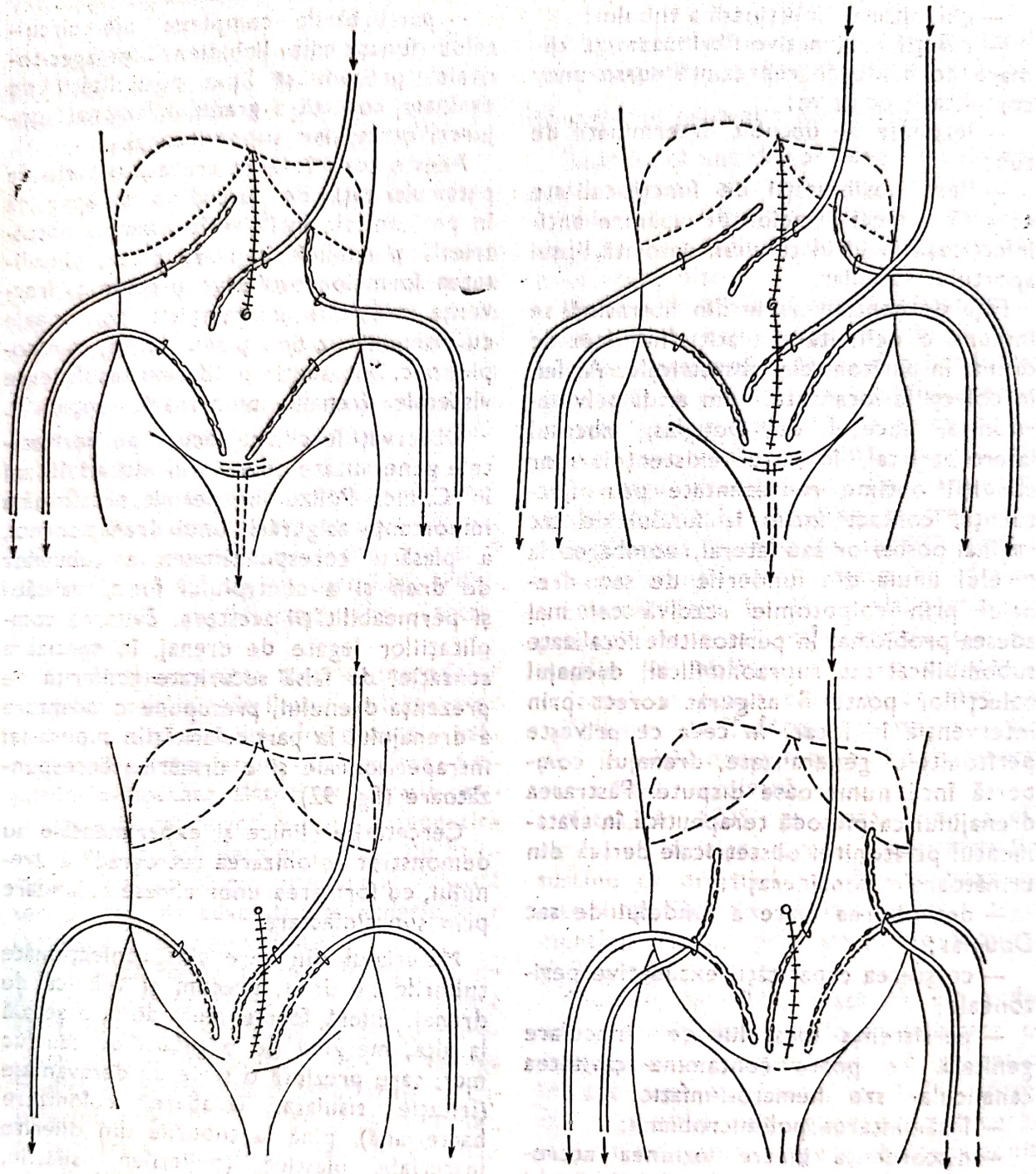


*Fig. 92. — Tipuri de drenaj peritoneal (după D. Motomancea și colab.).*

închise cu prezența unor filtre bacteriene.

Folosirea drenajului pentru terapia antibiotică intraperitoneală, precum și pentru drenajul—dializă peritoneală, pare a se încetățeni tot mai mult în practica terapiei peritonitelor obstetricale, dat fiind particularitățile etio-patogenice și evolutive ale acestora (fig. 93).

În concluzie, drenajul în peritonitele generalizate de origine obstetricală reprezintă o metodă terapeutică prețioasă

Scanned with OKEN Scanner

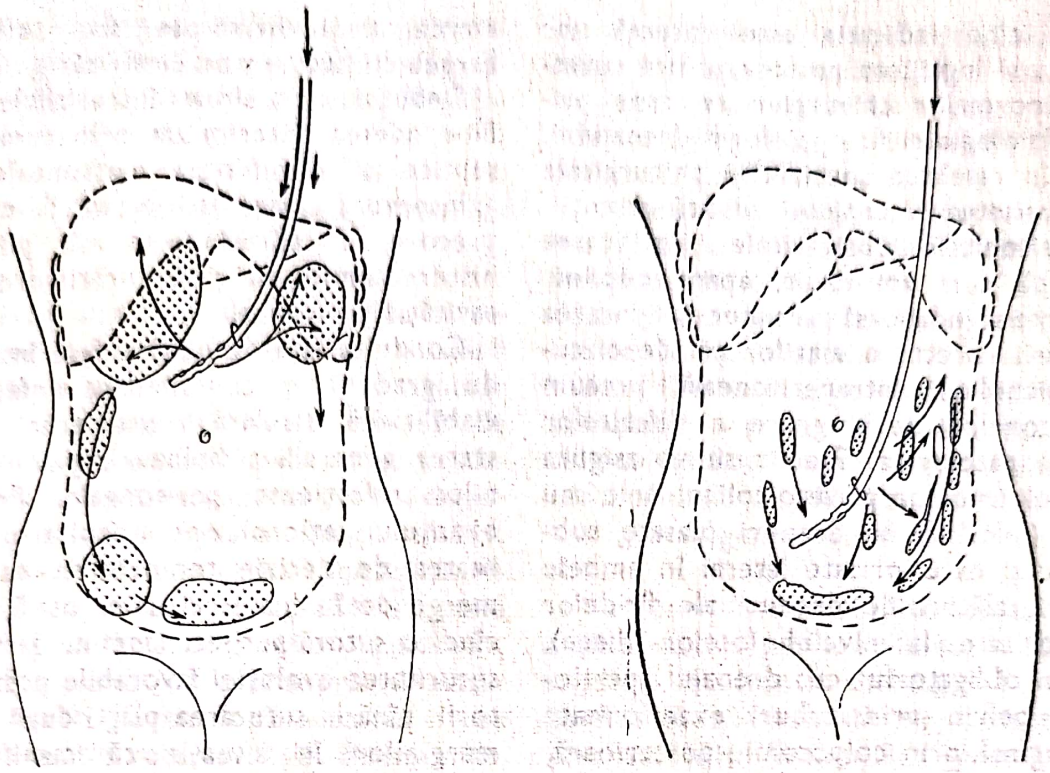


*Fig. 93 A, B.* — Drenajul-dializă conform conceptului fiziopatologic al circulației intraperitoneale.
*a*—pentru etajul supramezocolic; *b*—pentru etajul inframezocolic, în cazul infecțiilor cu localizare pelviană.

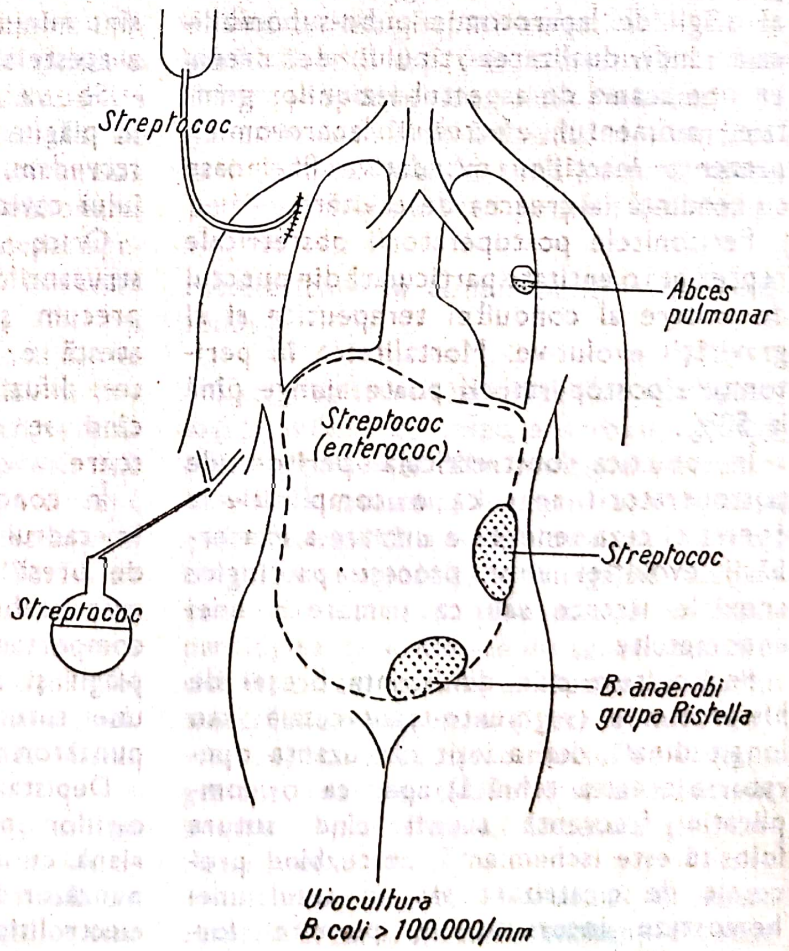



*Fig. 93 C.* — Posibilități de diseminare metastatică în stările septice (după D. Motomancea și colab.).

atunci cînd indicația este corectă, iar tehnica și îngrijirea postoperatorie corespund normelor chirurgiei moderne privind fiziologia și fiziopatologia drenajului. Dacă în celelalte specialități chirurgicale oportunitatea drenajului suscită discuții, în peritonitele obstetricale, justificarea sa, după cum am văzut, apare deplină. Folosirea sa judicioasă presupune asigurarea evacuării corecte a marilor căi de circulație lichidiană intraperitoneală, precum și a zonelor de stagnare a diferitelor colecții patologice. Practic se va asigura drenajul firidelor parieto-colice, unic sau etajat (folosindu-se drenuri plasate subhepatic și exteriorizate lateral în ambele flancuri, alături de drenuri ale firidelor exteriorizate la nivelul foselor iliace), asociat obligatoriu cu drenajul peritoneului pelvin prin tuburi exteriorizate transvaginal, prin colpotomie posterioară, precum și la nivelul unghiului interior al plăgii de laparotomie pubo-subombilicală. Individualizarea tipului de drenaj va ține seama de aspectul leziunilor genitale, momentul efectuării laparotomiei, prezența reacțiilor exsudative fibrinoase cu tendință la crearea de cavități.

Peritonitele postoperatorii obstetricale reprezintă o entitate particulară din punctul de vedere al conduitei terapeutice și al gravității evolutive. Mortalitatea în peritonitele postoperatorii poate ajunge pînă la 50%.

În practica obstretricală peritonitele postoperatorii apar ca o complicație a operației cezariene, ca o urmare a exacerbării evoluției unor procese patologice anexiale latente sau ca urmare a unei endometrite.

Peritonitele prin dehiscența breșei de histerotomie (segmento-transversală sau longitudinală, deși a ieșit din uzanța operatorie această tehnică) apar ca o complicație frecventă atunci cînd sutura folosită este ischemiantă, perturbînd procesele de cicatrizare sau în cazul unei hemostaze incorecte ce permite formarea unui hematom sau infectarea breșei cu tulburarea cicatrizării.

Debutul este situat între zilele 3—7, fiind adesea exteriorizat prin complicații septice și manifestări peritoneale.

Intervenția operatorie va fi cît mai precoce, ea adresîndu-se atît plăgii de histerectomie, cît și asigurării drenajului cavității peritoneale.

Conduita față de plagă diferă în funcție de gradul de contaminare infecțioasă, viabilitatea tisulară, extinderea breșei, starea generală a bolnavei, gradul leziunilor infecțioase peritoneale. Pe baza bilanțului lezional, operatorul are posibilitatea de decizie terapeutică, ce poate merge de la histerectomie totală, atunci cînd o sutură *per secundam* nu garantează securitatea evoluției favorabile postoperatorii, pînă la suturarea plăgii după excizia marginilor, în situația că manifestările lezionale și gradul de contaminare locală sînt minime, permițînd realizarea corectă a acesteia.

Se va acorda o importanță majoră în plăgile de histerotomie suturate *per secundam*, peritonizării corecte și drenajului cavității peritoneale.

Orice suspiciune privind viabilitatea structurilor din jurul plăgii dehiscente, precum și prezența unor elemente ce atestă o infecție uteroanexială cu caracter difuz, presupune un mare risc atunci cînd se adoptă o atitudine conservatoare.

În concluzie, atitudinea față de uter în cadrul peritonitelor prin dehiscență de breșă presupune evaluarea cu mare responsabilitate a bilanțului lezional, a comportamentului clinic și biologic al plăgii și a posibilităților de realizare a unei suturi, peritonizări și drenaj corespunzător.

Depistarea corectă precoce a complicațiilor peritoneale postoperație cezariană, cu instituirea unui tratament corespunzător de reechilibrare volemică, hidroelectrolitică, metabolică și de terapie

Scanned with OKEN Scanner

antiinfecţioasă permite evitarea complicaţiilor grave de tip septicemie, şoc septic, insuficienţă renală, sindrom hepato-nefretic.

*Reintervenţiile în chirurgia peritonitelor obstetricale*

Apariţia unei complicaţii septice colectate sau agravarea progresivă a stării generale a bolnavei şi a fenomenelor abdominale, survenite după 24—48 de ore de la drenajul unei peritonite, presupune o investigaţie complexă pentru depistarea eventualităţii unui focar colectat sau a reactivării proceselor septice pelvi-genitale sau cu altă topografie. În cazul depistării unui proces activ supurativ, nerezolvat corect cu ocazia primei intervenţii sau conturat după aceasta, se va lua în discuţie reintervenţia. Reintervenţia va fi indicată în funcţie de existenţa semnelor locale, peritoneo-ocluzive, evidenţiate clinic, radiologic şi acolo unde este posibil şi ultrasonic, de apariţia semnelor generale de tip septic sau de agravarea lor, cu instalarea fenomenelor de insuficienţă renală sau pulmonară. Reintervenţia presupune o indicaţie operatorie corectă şi o încadrare adecvată în timp a acesteia.

În stabilirea indicaţiei operatorii se va căuta evitarea erorilor diagnostice determinate de complicaţiile septice extra-peritoneale cu răsunet peritoneal, de patologia de cateter, de patologia urinară etc. Complicaţiile se pot manifesta prin semne de iritaţie peritoneală, tulburări de tranzit, semne ocluzive (vărsături, stază, meteorism, absenţa tranzitului), semne parietale, scurgeri purulente de la nivelul plăgii, scurgeri de conţinut intestinal, semne generale: febră, frisoane, manifestări nespecifice diverse.

Semnele radiologice constau în prezenţa de niveluri hidro-aerice, epanşament intraperitoneal, îngroşarea anselor, dispariţia umbrei psoasului, dispariţia spaţiului clar retroperitoneal, eventual pneumoperitoneal. Radiografia toraco-pulmonară poate evidenţia ascensionarea cupolei diafragmatice, epanşament pleural reacţional sau pleurezie purulentă.

Investigaţiile hematologice vor arăta leucocitoză, creşterea V.S.H., iar biochimic vom găsi o creştere a ureei sanguine, dezechilibru electrolitic, modificări acido-bazice de tip acidotic.

Acordăm o atenţie foarte mare complicaţiilor septice intraperitoneale cu simptomatologie ştearsă sau simplă la nivel abdominal, dar cu manifestări septice grave, generale, cu evoluţie progresivă.

Conform datelor din literatură, complicaţiile septice peritoneale survenite după o primă intervenţie chirurgicală pentru o peritonită generalizată se caracterizează prin asocierea frecventă a şocului septic, a septicemiei şi a insuficienţei renale sau a sindromului hepato-nefretic. Se consideră că unul din trei cazuri are ca element preponderent clinic manifestările generale încadrate într-unul din sindroamele menţionate, în timp ce fenomenele pelvi-abdominale trec pe plan secund.

*Histerectomia în terapia peritonitelor generalizate*

Complexitatea modificărilor fiziopatologice induse de infecţia seroasei peritoneale, precum şi căile multiple de contaminare a acesteia, în cazul unei infecţii genitale, suscită o serie de discuţii privind conduita terapeutică chirurgicală. Cunoscută fiind multitudinea perturbărilor fiziopatologice determinate de agresiunea septică în cursul sarcinii şi lăuziei, la nivelul structurilor vasculare şi conjunctive pelviene, conturarea atitudinii faţă de organul gestant trebuie să fie foarte nuanţată, pentru a preîntîmpina excesele şi mutilările inutile.

Histerectomia va fi indicată în toate cazurile în care, pe baza examenului atent

Scanned with OKEN Scanner

al uterului și anexelor, se va considera că vitalitatea tisulară este compromisă, prezentînd procese focale sau difuze de necrobioză septică, în cazurile cu prezența de procese supurative disecante interstițio-perivasculare, precum și în toate cazurile în care existența soluțiilor de continuitate suprainfectate compromit evoluția favorabilă a unei suturi, fie datorită alterării breșelor, fie datorită topografiei ce nu permite realizarea unei peritonizări corecte. Histerectomia cu anexectomie va fi luată în discuție și în cazul supurațiilor peritoneale determinate de colecții purulente anexiale delimitate, care permit extirparea fără risc a acestora, atunci cînd șansele unui tratament conservator sînt minime. Factorii ce influențează decizia sînt reprezentați de modificările utero-anexiale, de posibilitățile de stăpînire a acestora prin drenaj sau prin chimioterapie.

Studiul efectuat în Clinica Polizu pe 126 de cazuri de peritonite generalizate, din care 107 peritonite de etiologie obstetricală, ne arată că infecția peritoneală de tip generalizat complică nașterea în 0,025% din cazuri, avorturile incomplete în 0,24%, infecția puerperală în 18% și șocul septic în 43,5%. Complicațiile însoțitoare ale peritonitelor au constat în 42 de cazuri din complicații pulmonare, 37 de complicații cardio-vasculare, 35 de insuficiențe renale acute, 9 sindroame hepato-renale; în 12 cazuri s-au constatat manifestări patologice cerebrale, iar 25 de cazuri au prezentat șoc septic. Aceasta arată frecvența mare și polimorfismul complicațiilor în cadrul cărora șocul septic și consecințele acestuia reprezintă elementul predominant.

Din cele 107 cazuri de peritonită obstetricală, 69 au beneficiat de laparotomie plus drenaj, 27 de cazuri au beneficiat de histerectomie totală, 5 cazuri, datorită prezenței leziunilor de ansă, au impus asocierea rezecției și a anastomozei, iar restul cazurilor au beneficiat de colpotomie urmată sau nu de laparotomie, dat fiind aspectul clinic inițial de proces delimitat.

Indicațiile de histerectomie au fost reprezentate de gangrena uterină în 15 cazuri, soluție de continuitate în 10 cazuri; în 2 cazuri indicația a fost complexă.

Pe acest lot am înregistrat un număr de 35 decese prin șoc septic, sindrom hepato-nefretic, septicemie, endocardită cu embolie pulmonară, patologie complexă cardio-pulmonară, insuficiență renală. Indicele de mortalitate a oscilat în jur de 24%, ceea ce arată gravitatea acestei complicații.

Această mortalitate poate fi pusă în legătură și cu îndrumarea tardivă sau a existenței unor cazuri cu complicații severe, de tip insuficiență renală, septicopioemie, șoc septic.

## 10. Perivisceritele pelviene de origine infecțioasă

În acest cadru sînt incluse totalitatea sechelelor viscerale pelviene secundare unei inflamații.

**Frecvența.** Este greu de apreciat datorită particularităților reactive variate, precum și condițiilor etiologice diverse în cadrul cărora apar. În general, se consideră că incidența patologiei periviscerale oscilează între 3—20% din totalul proceselor infecțioase cu punct de plecare genital.

**Etiologie.** Cadrul etiologic al perivisceritelor pelvigenitale cuprinde:

— infecții utero-anexiale nespecifice;

Scanned with OKEN Scanner

— infecții utero-anexiale gonococice;
— infecții peritoneo-genitale bacilare;
— intervenții operatorii (operație cezariană, histerografii, peritonite etc.);
— substanțe iritante introduse intraperitoneal (talc, pulbere de sulfamidă, pulbere de antibiotice).

**Morfopatologia.** Din punct de vedere anatomopatologic periviscerita poate îmbrăca trei forme:

1. Aderențe cu întindere și laxitate diferite, ce realizează solidarizarea structurilor viscerale între ele sau a viscerelor la perete.

2. Procese retractive mezosalpingiene, tubare, parametriale, infundibulo-pelviene.

3. Hipertrofia pseudotumorală conjunctivă, care constă în reacția plastică și exsudativă ce poate îngloba frecvent insule purulente. În acest proces pot fi înglobate uterul, anexele, ansele intestinale și epiploonul. O formă aparte a hipertrofiei pseudotumorale este realizată de peritonita încapsulată, caracterizată prin înglobarea într-un sac fibros, cu membrană fibro-conjunctivă, a structurilor genitale și intestinale. Extensia procesului este variabilă, ajungînd în unele cazuri pînă la formarea unui bloc tumoral ce cuprinde întregul pelvis.

**Tabloul clinic** este polimorf, neputîndu-se stabili un paralelism între extensia și severitatea procesului lezional și cadrul simptomatic. Astfel, putem întîlni blocuri inflamatorii lezionale întinse fără nici o acuză, alături de procese periviscerale minime, cu exteriorizare simptomatică foarte accentuată. Periviscerite pelviene se manifestă, în general prin:

— durere cu caracter variat, localizată mai ales hipogastric, cu iradieri sacrolombare și accentuată, adesea, de postură și de modificările de poziție ale trunchiului. Această durere exacerbată de modificări de statică reprezintă un semn orientativ important. Neregularitatea durerii, lipsa de sedare prin repaus, lipsa unei corelări nictimerice au de asemenea valoare orientativă;

— fenomene inflamatorii caracterizate prin prezența infiltratului inflamator parauterin difuz, cu durere provocată la palpare și la mobilizarea uterului;

— fenomene digestive ce constau în tulburări de tranzit, ajungînd pînă la subocluzie sau chiar ocluzie prin bride.

Alte manifestări pelvi-genitale constau din:

— modificări de sensibilitate, dureri, dismenoree secundară, algopareunii profunde;

— modificări de ciclicitate menstruală, de la menometroragii pînă la metroragii;

— modificări ale viscerelor de vecinătate (vezică, intestin terminal). Examenul clinic genital evidențiază sechelele unei inflamații cu contur anatomo-clinic diferit, a cărei încadrare presupune coroborarea aspectelor anamnestice etio-patogenice și clinice;

— modificări ale funcției de reproducere, ale ciclicității și comportamentului sexual.

**Diagnostic diferențial.** În discuție intră procesele inflamatorii bacilare, procesele mezenchimale de tip endometrioză, procesele vasculare etc.

**Tratament.** Cunoașterea cadrului leziunilor periviscerale pelviene de origine infecțioasă sau operatorie permite instituirea unor măsuri profilactice și curative menite să înlăture consecințele multiple asupra funcționalității normale genitale.

Tratamentul profilactic cuprinde:

— peritonizarea corectă a suprafețelor depolisate;
— hemostaza îngrijită;
— sutură cu material neiritant;
— evitarea pudrării cu sulfamide și antibiotice nedizolvate;
— tratamentul corect al bacilozei pulmonare;
— chimioprofilaxia persoanelor din mediul bacilar;
— tratamentul corect al infecțiilor pelvi-genitale.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul curativ cuprinde:

— măsuri terapeutice medicale, simptomatice, antialgice, antispastice, tranchilizante sau măsuri adresate combaterii extensiei reacției exsudative și fibroblastice prin folosirea preparatelor antiinflamatorii nesterolice și sterolice. Tratamentul fizioterapic (diatermie, raze ultrascurte, ultraviolete și crenoterapie), asociat cu balneoterapia, dă rezultate bune atunci cînd indicațiile și urmărirea tratamentului sînt corecte.

*Tratamentul chirurgical* al perivisceritelor pelviene reprezintă o soluție terapeutică de necesitate, fiind indicat mai ales în:

— complicațiile ocluzive intestinale;

— algiile pelviene rebele la tratament;

— sterilitatea rebelă la tratamentul medical.

Condițiile de efectuare a tratamentului chirurgical presupun stabilizarea deplină a leziunilor cu scurgerea a minimum un an de la procesul inflamator inițial.

Scanned with OKEN Scanner

# 3. Infecțiile generalizate

## 1. Septicemiile de etiologie obstetricală

**Definiție.** Septicemia este o infecție nespecifică cu evoluție aciclică, caracterizată prin prezența constantă și în cantitate mare a germenilor microbieni în sînge, existența unei porți de intrare, a unui focar infecțios primar, a metastazelor la distanță în cadrul unui tablou septic sau toxico-septic sever.

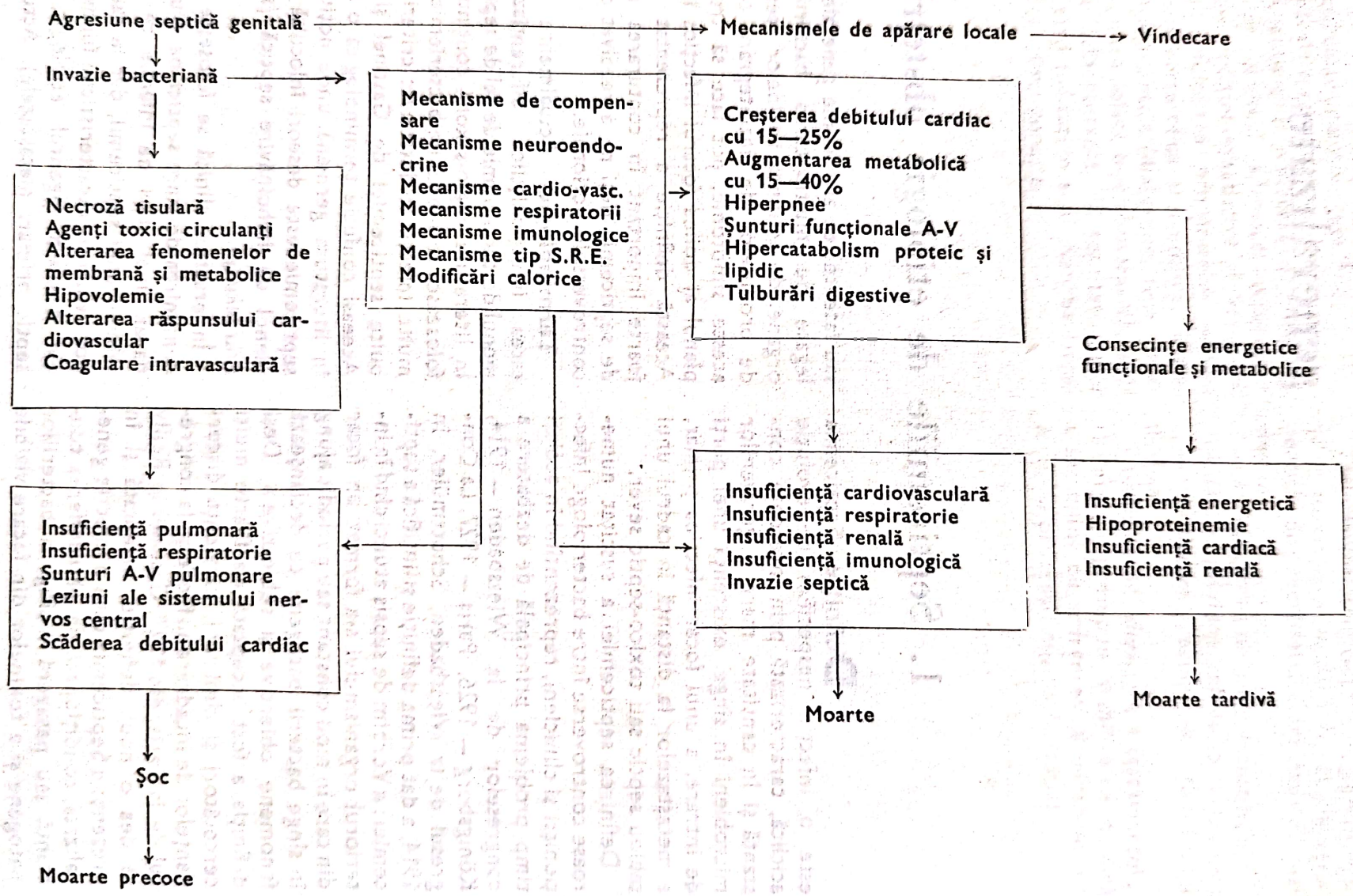
Definirea septicemiei a suscitat numeroase controverse între bacteriologi, infecționiști și clinicieni, reprezentînd în același timp problema principală de dezbatere a congreselor de la Wiessbaden — 1914, Königsberg — 1926, Paris — 1927. La Congresul de la Wiessbaden, Schottmüler, în 1914, a dat prima definiție științifică a septicemiei: « Vorbim de sepsis atunci cînd în interiorul organismului s-a format un focar din care în mod constant sau periodic ajung în sînge bacterii patogene ce declanșează fenomene obiective și subiective », Deși definiția a fost acceptată de foarte mulți cercetători și clinicieni, existența discordanțelor de încadrare au făcut ca, la congresul de la Paris, din 1927, Gastinel și Reilly să dea o nouă definiție, acceptată și în prezent: « Septicemia este o infecție generalizată, condiționată de pătrunderea constantă sau pasageră în sînge a bacteriilor patogene și a toxinelor din focare vizibile sau latente; ea are semne generale grave, legate de multiplicarea bacteriilor în organe, de acțiunea toxinelor acestora și de produselor de dezintegrare celulară; aceste simptome, pot face să treacă pe planul al doilea focarul infecțios inițial ». Această definiție a reprezentat un pas foarte important în conturarea noțiunii de septicemie deși nu a rezolvat complet controversele noționale.

**Terminologie.** Actualmente majoritatea infecționiștilor diferențiază termenul de bacteriemie de cel de septicemie. În literatura anglo-saxonă continuă să se folosească termenul de bacteriemie pentru multe infecții ce întrunesc criteriile atribuite septicemiei de Gastinel și Reilly. Aceeași confuzie terminologică o întîlnim în literatura germană, unde noțiunea de septicemie este deseori înlocuită cu termenul de îmbolnăvire septică *(septische Erkrankung)*.

În practica clinică se folosește deseori denumirea de stare septică pentru desemnarea unei stări de infecție ce îmbracă tabloul unei septicemii, dar la care nu se pot evidenția caracteristicile fundamentale ale acesteia (agentul etiologic, focarul septic primar, metastazele). Actualmente

*Tabelul 30*

**Fiziopatologia și evoluția septicemiilor obstetricale**



sub noţiunea de septicemie sînt grupate toate aspectele evolutive ale acesteia, cum ar fi septicemia pură, piemia, septicopiemia, sapremia. Sînt excluse din cadrul septicemiilor propriu-zise bolile infecţioase ce au o generalizare sanguină, dar cu etiologie, simptomatologie şi evoluţie specifice, cum ar fi febra tifoidă, bruceloza, tuberculoza generalizată, leptospirozele. Aceste entităţi au fost denumite septicemii specifice.

*Bacteriemia* este o entitate clinică caracterizată prin prezenţa trecătoare a bacteriilor în sînge, cu sau fără exteriorizare simptomatică. Bacteriemia poate surveni chiar la oameni sănătoşi, cu ocazia unor împrejurări fiziologice ca menstruaţie, masticaţie, extracţii dentare, cateterisme urinare, episoade colibacilare. În alte situaţii, bacteriemia, mai ales pe teren imuno-deficitar, poate sta la baza metastazelor septice, peritoneale sau cu altă localizare, cu evoluţie severă sau torpidă.

O menţiune aparte în cadrul noţiunii de bacteriemie trebuie făcută pentru stările de tranziţie între aceasta şi septicemie. Aceste stări de tranziţie sînt întîlnite frecvent în procesele infecţioase apărute în cursul sau după parturiţie, precum şi în acelea care complică avorturile infectate. În aceste entităţi patologice este foarte greu de diferenţiat din punct de vedere patogenic şi evolutiv dacă febra şi frisonul ce apar în timpul parturiţiei, în prima zi postpartum sau cu ocazia controlului manual sau instrumental şi al chiuretajului uterin sînt numai expresia unei bacteriemii sau simptomatologia de semnalizare a debutului unei septicemii. Aceste situaţii particulare din cadrul practicii obstetricale par a explica, în parte, diferenţele de terminologie întîlnite în literatură. Majoritatea autorilor sînt de părere ca procesele patologice apărute în cursul unui avort, al naşterii sau al lăuziei imediate, cu exteriorizare clinică asemănătoare septicemiei, chiar dacă au la bază bacteriemii tranzitorii, dat fiind imposibilitatea de previziune a evoluţiei, să fie etichetate sub denumirea de stare septică.

**Etiologie.** Cel mai frecvent, septicemiile sînt determinate de germenii aerobi şi anaerobi (tabelul 31). Septicemiile virale, fungice, rickettsiene sînt mult mai rar întîlnite. În cadrul etiologiei bacteriene, distribuţia între diverşii germeni diferă de la o etapă la alta, în funcţie de particularităţile de colonizare a populaţiei, ale unităţii spitaliceşti, tratamentele antibiotice efectuate bolnavului. În etapa preantibiotică, primul loc în etiologia septicemiilor era ocupat de streptococi şi alţi germeni patogeni. Alături de aceşti germeni, un rol important era jucat de bacteriile anaerobe. Dintre bacteriile anaerobe, cel mai frecvent întîlnite sînt *Cl. perfringens (Cl. welchii), Cl. septicum, Cl. oedematiens (Cl. novyi)* şi *Cl. hystoliticum* (vibrionul

*Tabelul 31*

**Agenţii patogeni ai infecţiilor obstetricale**

| Agentul patogen | Nr. de cazuri | % |
|---|---|---|
| Streptococi anaerobi | 144 | 60,0 |
| Streptococi aerobi nehemolitici | 58 | 24,0 |
| *Escherichia coli* | 55 | 22,8 |
| *Staphylococcus albus* | 43 | 18,0 |
| Stafilococi anaerobi | 29 | 12,0 |
| *Streptococcus viridans* | 29 | 12,0 |
| Difteroizi anaerobi | 24 | 9,9 |
| Difteroizi aerobi | 19 | 7,8 |
| Alpha streptococci | 14 | 5,8 |
| *Staphylococcus aureus* | 8 | 3,3 |
| Anaerobi gram-negativi | 7 | 2,9 |
| *Clostridium welchii* | 6 | 2,4 |
| *Aerobacter aerogenes* | 4 | 1,6 |
| *Proteus vulgaris* | 4 | 1,6 |
| Streptococi β-hemolitici | 4 | 1,6 |
| Enterococi | 2 | 0,8 |
| *Candida albicans* | 2 | 0,8 |
| Gonococ | 1 | 0,4 |
| *Klebsiella pneumoniae* | 1 | 0,4 |
| Pneumococ tip IV | 1 | 0,4 |
| Culturi sterile | 14 | 5,8 |

Scanned with OKEN Scanner

septic). Alți germeni anaerobi sînt streptococii anaerobi, *Bacteroides (fragilis, melaninogenicus, funduliformis* etc.).

Odată cu introducerea și extinderea în terapeutică a penicilinelor, spectrul bacteriologic al infecțiilor obstetricale și al septicemiilor a fost profund modificat, locul streptococului fiind preluat de stafilococ. Printre septicemiile stafilococice, cele cu stafilococ auriu reprezintă majoritatea cazurilor. Gruparea etiologică a stafilococilor diferă, după autori. R. Bergey distinge două specii: *Staphylococcus aureus* care fermentează manita și coagulează plasma și *Staphylococcus epidermis* care fermentează manita, dar nu coagulează plasma. Toți stafilococii patogeni sînt incluși în tipurile serologice ale stafilococului auriu, fie că admitem trei tipuri, fie patru. Tipizarea serologică și bacteriologică are importanță mai ales din punct de vedere epidemiologic.

Cercetarea epidemiologică dinamică în perioada 1941—1972 efectuată de M. Voiculescu și colab. și I. Gavrilă și colab. arată o creștere a frecvenței septicemiilor stafilococice de la 33,6% în 1941 la 80,9% în 1952—1959, pentru ca în 1970—1972 frecvența să fie cuprinsă între 51,6% și 59%. Această dinamică a etiologiei stafilococice a septicemiilor, concordantă cu extinderea folosirii antibioticelor, este foarte bine reliefată în tabelul reprodus după I. Gavrilă și Cornelia Păscariu (1976).

După 1952—1955, extinderea și diversificarea tratamentului cu antibiotice a determinat o creștere vertiginoasă a septicemiilor cu germeni gramnegativi, astfel că asistăm la o nouă schimbare a profilului etiologic (tabelul 32).

*Tabelul 32*

**Clasificarea enterobacteriaceelor**
(după Ewing și Edwards)

I. Enterobacteriaceae (germeni gramnegativi, aerobi facultativ)

A. *Shigella — Escherichia*
- — speciile de *Shigella*
- — speciile de *Escherichia (coli, alcalescens* și *dispar)*

B. *Salmonella — Citrobacter*
- — *Salmonella*
- — *Citrobacter*

C. *Klebsiella — Enterobacter — Serratia*
- — *Klebsiella pneumoniae*
- — *Enterobacter anaerogenes*
- — *Enterobacter cloacae*
- — *Enterobacter liquefaciens*
- — *Serratia marcesscens*

D. *Proteus — Providentia*
- — *Proteus mirabilis*
- — *Proteus vulgaris*
- — *Proteus rettgeri*
- — *Proteus morgani*
- — *Providentia stuartii*
- — *Providentia alcalifaciens*

E. Pseudomonaceae (aerobi strict, oxidazopozitivi mobili)
- — *Pseudomonas aeruginosa*
- — *Pseudomonas putrida*
- — *Pseudomonas stutzeri*
- — *Pseudomonas alcaligenes*
- — *Pseudomonas acidoborans*
- — *Alcaligenes denitrificans*

*a*) Germeni mobili oxidazonegativi
- — *Achromobacter*

*b*) Germeni oxidazonegativi și imobili
- — *Acinetobacter*
- — *Moraxella (Mima, Herellea)*

F. Anaerobi stricți
- — *Bacteroides (Ristella)*

Infecțiile cu germeni gramnegativi, așa cum consideră majoritatea infecționiștilor, par a reprezenta una din entitățile conturate sub tratamentul antibiotic, ce ridică probleme dificile din punct de vedere epidemiologic și terapeutic. Cel mai adesea aceste septicemii sînt consecința unor infecții intraspitalicești. McHenry arată că 70% din septicemiile cu bacili gramnegativi studiate au fost contractate în spital. O altă caracteristică a acestor infecții este reprezentată de evoluția lor gravă, datorită acțiunii endotoxinice și a rezistenței la terapia cu antibiotice. Frecvența septicemiilor cu bacili gramnegativi a crescut mult în ultimele decenii. Dacă

Scanned with OKEN Scanner

*Tabelul 33*

**Spectrul etiologic al septicemiilor cu bacili gramnegativi după cîţiva autori**

| Agentul etiologic | Autori | | | | | Total | Procentaj |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Spittel 1940—1954 (164) | Altemeier 1955—1965 (6) | Balş 1957—1968 (11) | Goulon 1963—1968 (69) | Gavrilă 1956—1972 (64) | | |
| *Escherichia* | 76 | 110 | 11 | 18 | 28 | 243 | 43 |
| *Salmonella* | 4 | — | 4 | — | 4 | 12 | 2,1 |
| *Klebsiella* | — | — | 1 | 7 | 3 | 11 | 2 |
| *Aerobacter* | 24 | 63 | — | 7 | — | 94 | 16,6 |
| *Hafnia* | — | — | — | 3 | — | 3 | 0,5 |
| *Serratia* | — | — | — | 3 | — | 3 | 0,5 |
| *Proteus* | 14 | 54 | — | 22 | 4 | 94 | 16,6 |
| *Providencia* | — | — | — | 1 | — | 1 | 0,2 |
| *Pseudomonas* | 12 | 67 | 4 | 9 | 4 | 96 | 17 |
| *Alcaligenes* | 2 | — | — | 3 | — | 5 | 1 |
| *Achromobacter* | — | — | — | 3 | — | 3 | 0,5 |
| Total | 132 | 294 | 20 | 76 | 43 | 565 | 100 |

în intervalul 1956—1960 aceste infecţii reprezentau 11% din septicemii, în perioada 1966—1970 proporţia a crescut la 26%. Studii efectuate în ţara noastră la Spitalul Colentina de M. Golăescu, M. G. Balş şi colab. arată o creştere a incidenţei de la 3,7 în 1950 la 25% în 1963. Cercetarea profilului etiologic al septicemiilor în cadrul Clinicii Polizu, pe un studiu statistic efectuat în perioada 1970—1975, arată o ascendenţă de frecvenţă de la 8,7% la 18,9%.

Cercetarea dinamică a spectrului etiologic al septicemiilor cu germeni gramnegativi permite elaborarea unor concluzii cu mare importanţă practică bacteriologică, epidemiologică şi terapeutică. În tabelul 33 prezentăm, reprodus după I. Gavrilă şi colab., spectrul etiologic al septicemiilor cu germeni gramnegativi, poarta de intrare a infecţiei precum şi distribuţia focarelor septice metastatice în diferite organe.

O particularitate a septicemiilor cu germeni gramnegativi constă în gravitatea evoluţiei lor, asocierea frecventă a şocului endotoxinic, rezistenţa la tratament a germenilor.

Prezentarea, după Douglas şi Stromme, a spectrului bacteriologic al infecţiilor puerperale permite formarea unei imagini de ansamblu asupra numeroaselor posibilităţi patologice, cu implicaţiile terapeutice şi prognostice corespunzătoare.

În ultimii 5 ani în literatură se semnalizează, din ce în ce mai mult, o creştere a frecvenţei complicaţiilor septicemice cu germeni anaerobi. Germenii anaerobi implicaţi în patologia septicemică cu poartă de intrare genitală pot fi grupaţi în două mari categorii:

1. Germeni anaerobi endogeni ce cuprind: micrococii anaerobi (strepto- şi stafilococi), bacteroidaceae (Ristella), *Bacteroides*, *Spherophorus*, *Fusobacterium*).

2. Germeni anaerobi exogeni de provenienţă de obicei telurică, ce sînt încadraţi în genul *Clostridium*, care cuprind: *Cl. prerfringens*, *Cl. septicum*, *Cl. oedematiens*, *Cl. histoliticum*, *Cl. tetanii* etc.

Septicemia cu streptococi anaerobi reprezintă o formă etiologică frecvent întîlnită în patologia ginecologică, punînd deseori probleme deosebite, evolutive şi

terapeutice, datorită evoluției trenante și rezistenței la antibiotice.

În literatura anglo-saxonă și în ultimii ani și în literatura românească (Voiculescu, Căruntu, L. Păun etc.) se semnalează o creștere a frecvenței septicemiilor cu *Bacteroides*, într-o proporție care oscilează între 1 și 5% pe baza studiului izolat al hemoculturilor, pentru ca în investigațiile bacteriologice pe prelevări peritoneale sau endocervicale incidența să crească pînă la 19—25%. Această creștere ține mai ales de participarea acestui bacil gram-negativ anaerob ca factor patogen cumulativ în cadrul infecțiilor cu poartă de intrare genitală, la care condiția etiologică principală are un caracter polimicrobian.

**Epidemiologie.** Dat fiind complexitatea florei microbiene de colonizare vaginală și perturbarea raporturilor existente între aceasta și mecanismele de apărare ale macroorganismului, ca urmare a lezării integrității pungii gestaționale sau a mucoasei genitale, se reliefează clar particularitatea însămînțării bacteriene cu punct de plecare propria floră. La acestea se adaugă modificările vasculo-hemodinamice utero-pelviene apărute în cursul sarcinii, precum și particularitățile comportamentale ale reacțiilor de apărare post-agresivă. Lipsa unui aport vascular direct la nivelul structurilor trofoblastice și ovulare, încărcarea mare în ribonucleoproteine și enzime de sinteză a celulei embrio-fetale reprezintă de asemenea factori importanți în facilitarea invaziei microbiene și a proliferării explozive a acestora. O altă sursă de inoculare este reprezentată de mîinile și instrumentele operatorilor, precum și de căile respiratorii, prin intermediul aerului expirat. Intervențiile operatorii în aria genitală, mai ales cele asociate cu o traumatizare extinsă a structurilor anatomice, cu afectarea vascularizației, cu leziuni ale seroasei peritoneale, prin perturbarea mecanismelor de apărare antiinfecțioasă locale și loco-regionale, precum și prin afectarea condițiilor hemodinamice și imunologice de la acest nivel reprezintă factori de mare importanță în apariția complicațiilor infecțioase severe.

**Patogenie.** Factorii patogenici de importanță primordială în septicemiile cu poartă de intrare genitală sînt reprezentați prin perturbarea relațiilor normale între flora specifică exo-cervico-vaginală și mijloacele de apărare a organismului, cu afectarea tuturor elementelor componente ale reacției de apărare antiinfecțioasă. Depășirea barierelor de apărare de la nivelul porții de intrare, cu afectarea microcirculației cervico-uterine și parametriale face posibilă diseminarea la distanță a procesului infecțios. O mărturie elocventă ce susține afirmația anterioară este reprezentată de gravitatea diferită a infecțiilor obstetricale cu poartă de intrare genitală în diferite circumstanțe etiologice, datorită modificărilor fiziologice ale organismului feminin, care, deseori, au un rol preponderent față de spectrul bacteriologic al infecției. De exemplu, endometrita apărută în afara sarcinii are evoluție mai localizată și mai puțin severă decît în cazul în care este asociată sarcinii și lăuziei. Prezența fătului în uter, vîrsta gestației, particularitățile terenului gravidic creează condiții favorabile dezvoltării rapide a germenilor microbieni și diseminării lor prin intermediul microemboliilor septice. Această tendință la diseminare ține de creșterea coagulabilității sanguine, precum și de creșterea *clearance*-ului circulator utero-pelvian. De la nivelul însămînțării endometriale, diseminarea poate fi loco-regională, limfatică, sanguină, canaliculară sau generală, sub forma microemboliilor septice și mai rar sub forma emboliilor paradoxale, prin intermediul sistemului venos paravertebral.

Analiza septicemiei pe baza criteriilor stabilite de Schotmüller, Gastinel și Reilly ne permite elaborarea următoarelor aspecte:

Scanned with OKEN Scanner

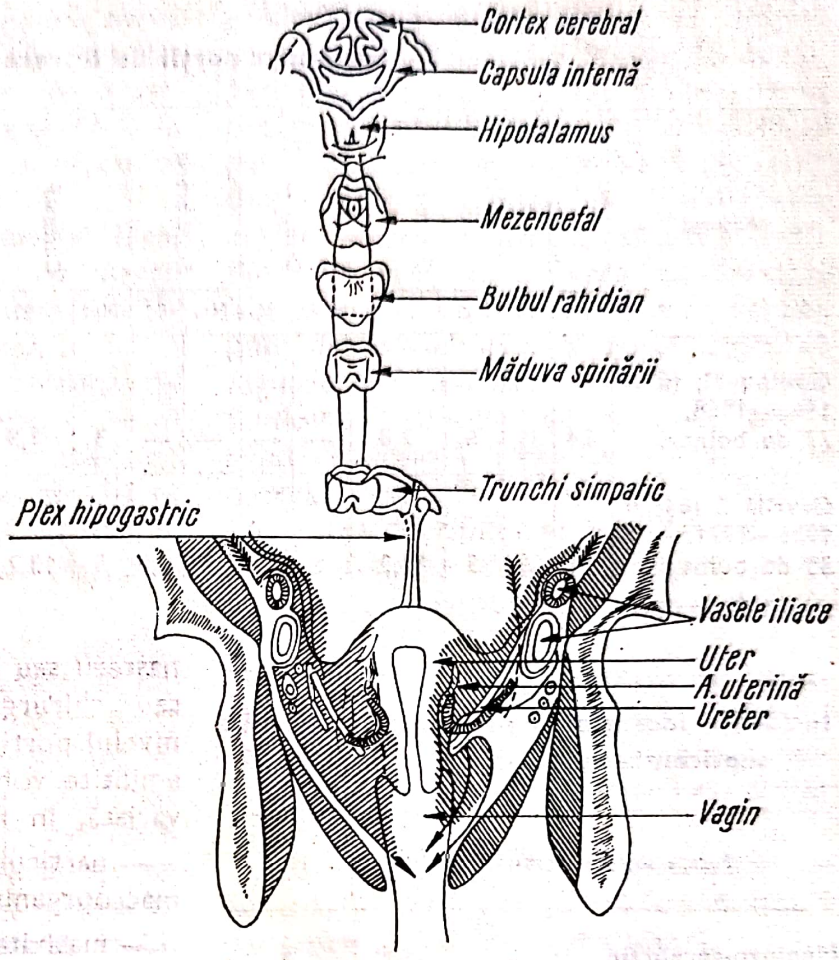



*Fig. 94.* — Integrarea homeostatică a structurilor pelvi-genitale (privire de ansamblu).

— poarta de intrare este reprezentată de soluţiile de continuitate de la nivelul mucoaselor (vaginală, cervicală, endometrială);

— focarul septic primar este reprezentat de procesele trombo-flebitice de la nivel endo-miometrial şi parametrial, unde se realizează, pe lîngă diseminare şi multiplicarea microbiană;

— însămînţarea circulatorie este rezultanta deversării de germeni din aceste focare;

— focarele septice secundare pot avea localizare diferită, începînd cu procesele patologice loco-regionale ajungînd pînă la diseminarea sistemică în diferitele organe (plămîn, cord, creier, ficat etc.) (tabelul 35).

**Morfopatologie.** Modificările anatomopatologice diferă foarte mult în funcţie de tipul evolutiv al septicemiei, terapeutica administrată, germenul etiologic, rezistenţa organismului, mergînd de la modificări de tip hiperemic şi hemoragipar pînă la leziuni degenerative, autolitice, la nivelul parenchimelor vitale şi al glandelor suprarenale. În formele subacute, în care evoluţia mai trenantă a procesului permite exteriorizarea mecanismelor biologice de reacţie ale gazdei în tabloul septic întîlnim aspecte splenice, hepatice şi renale caracteristice. În formele septico-piemice întîlnim abcese de diferite mărimi şi exsudate fibrino-purulente.

**Clasificare.** Criteriile de clasificare a septicemiilor sînt multiple. Mai frecvent folosite sînt criteriile: bacteriologic, evolutiv, epidemiologic. În funcţie de germenul patogen întîlnim septicemii cu streptococ, stafilococ, colibacili etc.

Scanned with OKEN Scanner

*Tabelul 34*

**Frecvența porții de intrare**

| Autorul | Urinară | | Genitală | | Digestivă | | Respiratorie | | Cutanată | | Parenterală | | Dentară | | Chirurgicală | | Necunoscută | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nr. | % | Nr. | % | Nr. | % | Nr. | % | Nr. | % | Nr. | % | Nr. | % | Nr. | % | Nr. | % |
| Goulon M. (69), 1965—1968, 77 de bolnavi | 24 | 31 | 6 | 7,8 | — | — | — | — | 3 | 3,9 | 16 | 20 | 10 | 13 | 15 | 20 | 3 | 3,9 |
| Gavrilă I. (64), 1956—1971, 38 de bolnavi | 11 | 29 | 5 | 13,2 | 8 | 21 | 1 | 2,6 | 5 | 13,2 | 2 | 5,2 | 1 | 2,6 | 2 | 5,2 | 3 | 8 |

*Tabelul 35*

**Incidența focarelor septice metastatice în septicemia cu bacili gramnegativi**

| Focare septice metastatice | Nr. |
|---|---|
| Meningo-cerebrale | 5 |
| Endocardice | 2 |
| Pleuro-pulmonare | 10 |
| Icter septic | 12 |
| Abcese hepatice | 1 |
| Alte localizări | 1 |

După sursa de proveniență a germenilor se obișnuiește să se descrie septicemii exo- și endogene.

După circumstanțele etiologice în care se dezvoltă, distingem septicemii medicale, chirurgicale, obstetricale etc. Aceste criterii ne reliefează multitudinea aspectelor ridicate în fața practicianului de o stare septicemică, evidențiind importanța fundamentală a unor explorări complexe epidemiologice, bacteriologice și clinice.

**Clinica septicemiilor de origine obstetricală.** Etiologia infecțiilor septicemice în practica obstetricală cuprinde complicațiile infecțioase ale avortului, ale nașterii sau ale intervențiilor obstetricale sau chirurgicale. Leziunile produse la nivelul porții de intrare în circumstanțele amintite vor căpăta o configurație clinice variată, în funcție de următorii factori

— particularitățile imunologice ale macroorganismului;

— masivitatea inoculării;

— particularitățile patogenice ale germenilor microbieni;

— tratamentul instituit;

— modul de rezolvare a complicației septice obstetricale.

Evoluția fenomenelor clinice cuprinde o serie de etape specifice oricărui proces septicemic și anume:

a) *perioada de incubație* este foarte scurtă. În general acest interval oscilează între 24 și 92 de ore. Menționăm că în practică se întîlnesc cazuri în care fenomenele septice apar înainte de 24 de ore, de obicei după 6—12 ore, mai ales în complicațiile avortului provocat. În unele cazuri complicațiile apar tardiv, după 7—12 zile de la episodul de tip septic inițial, putîndu-se vorbi în acest caz de evoluție în doi timpi a procesului septic. Căruntu Fl., în 1976, discută amplu această formă bifazică a septicemiilor *post abortum*. Au-

torul menţionat arată că după un avort septic cu manifestări clinice ale infecţiei locale şi generale, uşoare sau de gravitate medie, urmează o perioadă de 1—2 săptămîni de acalmie la sfîrşitul căreia se instalează tabloul septicemic.

Această evoluţie bifazică poate crea, deseori, confuzii privind poarta de intrare a infecţiei, deoarece în acest timp modificările infecţios-inflamatorii dispar;

b) *debitul* poate fi brutal, însoţit de fenomene hemodinamice severe, cu insuficienţe viscerale, sau poate fi insidios;

c) *perioada de stare* se caracterizează prin modificări specifice la nivelul porţii de intrare genitale, modificări loco-regionale şi modificări sistemice.

La nivelul porţii de intrare se constată plăgi infectate, scurgeri maronii fetide sau purulente endocervicale sau de la nivelul plăgii etc. Uneori, mai ales în fazele incipiente, fenomenele de la poarta de intrare sînt foarte puţin evidente. Această afirmaţie este valabilă în special pentru complicaţiile avortului provocat, în care examinarea cu speculul arată, deseori, scurgeri rozate minime, nesemnificative. De aceea, în toate cazurile de complicaţii septice apărute la o femeie gravidă în trim. I. sau II de sarcină, examenul atent ginecologic va căuta să excludă posibilitatea porţii de intrare genitală, care deseori este mascată scăpînd explorării clinice. Elementele diagnostice obţinute prin tact vaginal sau combinarea tactului vaginal cu tactul rectal şi modificările cervico-uterine şi ale structurilor învecinate au fost discutate în cadrul endometriei puerperale şi avortului septic.

Modificările sistemice se traduc prin febră, frisoane, tahicardie, tahipnee, erupţii cutanate, fenomene neuropsihice şi senzoriale etc. Aspectul febrei diferă foarte mult în funcţie de reactivitatea organismului, agentul etiologic şi terapia instituită. În avortul septic, conceptul potrivit căruia inducerea procesului abortiv prin cele mai « aseptice » metode şi administrarea profilactică a antibioticelor ar stăpîni complicaţiile infecţioase legate de manoperele abortive este greşit. Administrarea profilactică a antibioticelor nu face decît să perturbeze atît flora microbiană patogenă cît şi reacţiile organismului, cel mai adesea conferindu-se un caracter atipic şi întîrziindu-le apariţia. În ceea ce priveşte falsa impresie de tehnică aseptică, aceasta ţine de necunoaşterea florei saprofite vaginale şi de imposibilitatea de prevenire a infectării soluţiilor de continuitate şi a oului cu această floră. La tabloul septic general nespecific se adaugă manifestări din partea diferitelor organe, determinate de metastazele septice precum şi de tulburările circulatorii din parenchimele vitale.

d) *Perioada de convalescenţă* se caracterizează printr-o durată lungă, modificări severe metabolice, astenie, anemie, tulburări de grad variat din partea structurilor vitale afectate.

Această descriere înfăţişează etapele de evoluţie ale unei septicemii, forma uşoară sau medie şi mai rar forma severă.

**Forme clinice.** În funcţie de aspectul evolutiv al septicemiilor cu poartă de intrare genitală putem distinge următoarele forme:

— forma supraacută, a cărei evoluţie este fulgerătoare, totalitatea etapelor menţionate desfăşurîndu-se în 3—4 zile, fiind însoţită de un indice de mortalitate ce poate ajunge pînă la 100%;

— forma acută, a cărei evoluţie se întinde pe o durată de 1—2 săptămîni şi în tabloul clinic întîlnim, pe lîngă fenomenele toxico-septice, manifestări din partea organelor invadate de metastazele septice (fig. 95). Indicele de mortalitate în aceste forme clinice depăşeşte 60%;

— forma subacută, care se caracterizează printr-o evoluţie ce durează cîteva săptămîni pînă la 1—2 luni şi printr-un prognostic mai favorabil;

— forma cronică, a cărei evoluţie este de luni sau ani de zile, fiind caracterizată

Scanned with OKEN Scanner

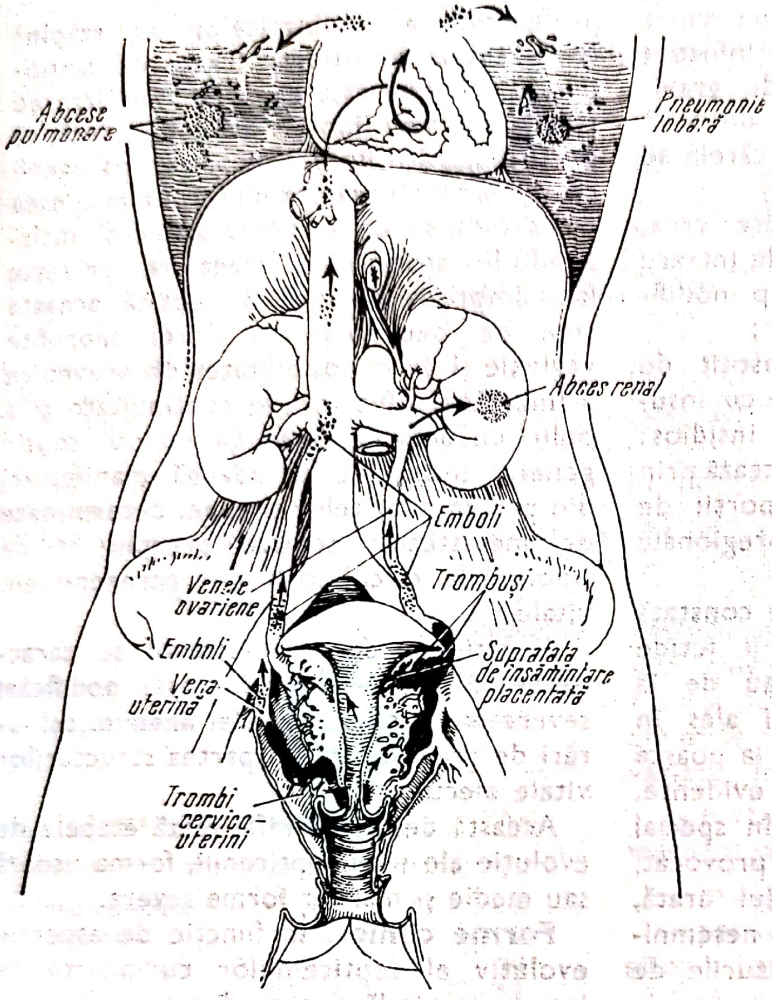



*Fig. 95.*—Posibilitățile de diseminare în cazul unei septico-pioemii cu poartă de intrare genitală.

printr-o alternanță a episoadelor de acalmie și activare.

În practica obstetricală formele clinice ale septicemiilor prezintă o serie de elemente specifice, legate mai ales de parturiție, antibioterapie profilactică, intervențiile obstetricale și operația cezariană. O mențiune aparte o acordăm septicemiilor cu germeni gramnegativi, ce se complică frecvent cu șoc endotoxinic, precum și septicemiilor cu anaerobi, în special cu clostridii, ce complică mai ales avortul.

Septicemia cu *Cl. perfringens* are următoarele caracteristici:

— perioadă de incubație scurtă, uneori sub 12 ore;

— debutul brutal cu frison, febră peste 39°, modificări cardio-vasculare, respiratorii și digestive brutale (vărsături, tahicardie, scaune hemoragice, colaps);

— hemoliză marcată, determinînd colorația icterică a tegumentelor, hemoglobinemie crescută, hemoglobinurie;

— insuficiența renală acută;

— fenomene hemoragipare ce pot merge pînă la coagulopatii grave.

O formă aparte a septicemiei cu *Cl. perfringens* este reprezentată de *septicemia anicterigenă* a cărei evoluție are aceeași gravitate ca și forma icterigenă. Această formă pare a fi frecvent întîlnită în complicațiile septice obstetricale care se dezvoltă sub tratament antibiotic incomplet sau profilactic. O particularitate a acestei forme clinice constă în dificultatea identificării germenului patogen, deseori semnătura etiologică fiind reprezentată de o

complicație de tipul unei metastaze putride.

Septicemiile cu germeni gramnegativi prezintă drept caracteristică apariția frecventă a șocului endotoxinic și rezistența la tratamentul cu antibiotice. Aceste particularități vor fi discutate în cadrul șocului septic și al terapiei antiinfecțioase. Aspectele clinico-evolutive variate și polimorfe ale septicemiilor, în general, și ale celor obstetricale, în special, au la bază complexitatea modificărilor locale și sistemice induse pe terenul modificat gravidic de agresiunea infecțioasă. Aceste modificări au înlănțuire diversă cu exteriorizare biologică și clinică variabilă. O grupare schematică a mecanismelor complexe și a modificărilor determinate de agresiunea septicemică este înfățișată în schemele anterioare. Menționăm că modul de grupare a fenomenelor și desfășurarea evolutivă pot îmbrăca o varietate atît de mare de aspecte încît este foarte greu de redat practic. Această schemă își propune, de fapt, formarea unei imagini aproximative privind septicemia de natură obstetricală.

**Evoluție.** Septicemia poate evolua spre vindecare, spre cronicizare sau spre tabloul unui șoc septic sau sindrom infecțios supraacut. Vindecarea se obține rapid și complet atunci cînd poarta de intrare și focarul septic primar sînt asanate rapid prin mijloace medico-chirurgicale precoce și corect aplicate. Evoluția spre formele subacute și cronice presupune lipsa de control a procesului infecțios și are la bază existența de focare primare sau secundare necontrolate terapeutic, a căror identificare ridică, deseori, probleme dificile diagnostice. Metastazele la distanță reprezintă complicații ce însoțesc septicemiile stafilococice, ele îmbrăcînd forma de evoluție de la abcese pînă la epanșamente septice seroase. Șocul septic reprezintă complicația septicemiilor cu germeni gramnegativi. Formele supraacute complică mai ales septicemiile cu germeni gram-pozitivi.

**Complicații.** Prezentarea evoluției septicemiilor oferă o imagine elocventă asupra multitudinii complicațiilor acestora.

Complicațiile mai frecvent întîlnite sînt reprezentate de metastazele peritoneale, hepatice, pulmonare, meningoencefalice, articulare, tegumentare etc., la care se adaugă diferite complicații sub forma insuficiențelor viscerale (pulmonară, cardiacă, renală, cerebrală), precum și șocul septic cu toate manifestările acestuia. O mențiune aparte în cadrul complicațiilor infecțiilor septicemice obstetricale o acordăm însămînțărilor peritoneale și sechelelor loco-regionale ginecologice.

**Diagnosticul pozitiv.** Diagnosticul de septicemie va fi luat în considerație ori de cîte ori este vorba de un tablou clinic caracterizat prin frisoane, febră, tahicardie, tahipnee, modificări hemodinamice, oligurie, fibrinoliză secundară apărute în cursul lăuziei sau la intervale diferite după un avort, naștere, operație cezariană. În multe cazuri, diagnosticul poate pune probleme datorită manifestărilor atipice, șterse, nesemnificative. Patologia septicemică apărută sub tratament antibiotic, profilactic sau incorect condus pune probleme dificile de diagnostic al stării septice prin modificarea exteriorizării clinice. Diagnosticul precoce poate fi stabilit ținînd seama de elementele anamnestice, clinice locale sau sistemice, corelate cu modificările de la poarta de intrare și cu investigația bacteriologică.

Hemocultura se impune în toate cazurile de manifestări septicemice apărute după avort în cursul parturiției sau lăuziei și înainte de instituirea oricărui tratament antibiotic. Respectarea cu rigurozitate a condițiilor de prelevare și însămînțare a hemoculturilor înlătură suprainfecțiile cu stafilococ alb, *proprionobacterium* și *B. subtilis* ce sînt saprofiți dermici. Diferențierea germenilor de suprainfecție de germeni cauzali este foarte dificilă. Depistarea

modificărilor infecțioase de la nivelul porții de intrare, cercetarea spectrului bacteriologic, a manifestărilor clinice și a particularităților evolutive în corelație cu celelalte investigații permite precizarea etiologiei, a tipului lezional, a concordanței bacteriologice etc. Investigația atentă clinică, prin inspecție și vizualizare cu ajutorul valvelor, a modificărilor cervico-vaginale, a scurgerilor endocervicale, corelată cu cercetarea bacteriologică a frotiului prelevat din endocervix și a reacției celulare inflamatorii (bogăție leucocitară pe cîmpul microscopic) permite formarea unei imagini cu privire la procesul infecțios genital. Această imagine va fi completată cu explorarea prin tușeu vaginal a patologiei cervico-uterine și parametriale (consistență, mobilitate, elasticitate, sensibilitate, prezența de colecții etc.), frotiul colorat gram punînd la dispoziție date bacteriologice. În caz de leziuni parametriale sau de patologie de statică genitală investigația va fi completată cu tușeu rectal, ce permite obținerea unor informații suplimentare privind patologia structurilor conjunctive pelvi-subperitoneale și reacția inflamator-exsudativă a peritoneului de la nivelul fundului de sac Douglas.

În cazul în care manifestările clinice și datele bacteriologice ne fac să suspicionăm posibilitatea unei complicații de aspect septicemic, se impune imediat instituirea tratamentului antibiotic, a cărui individualizare va ține seama de tabloul clinic general, modificările de la poarta de intrare precum și de datele investigațiilor bacteriologice, hematologice, cardio-vasculare, pulmonare și hepato-renale.

**Tratament.** Cunoscută fiind aria mare de însămînțare și diseminare oferită de infecțiile cu poartă de intrare genitală, precum și frecvența complicațiilor septicemice cu evoluție gravă, imprevizibilă, instituirea tratamentului antibiotic se va face foarte precoce, în afara unor criterii exploratorii de acurateță fiind suficiente examenul clinic general și local precum și datele investigației bacteriologice pe lamă. Instituirea precoce a tratamentului permite prevenirea unei serii de complicații grave imprevizibile, ce pot pune în pericol viața bolnavei.

Tratamentul de atac poate fi schimbat atunci cînd evoluția clinică este defavorabilă și cînd investigațiile bacteriologice și de sensibilitate permit adoptarea schemei terapeutice. Dat fiind evoluția imprevizibilă, cu apariția frecventă a diseminărilor la distanță și a șocului septic cu sau fără alterarea funcționalității cardio-pulmonare sau hepatorenale, complicațiile septice din patologia obstetricală impun tratament de atac cu doze maxime de antibiotice, folosite în asociații diverse în funcție de epidemiologie, clinică, exantem bacteriologic și evoluție.

Cunoașterea farmacocineticii antibioticelor permite adaptarea schemei în funcție de particularitățile lezionale și funcționalitatea circuitelor implicate în inactivarea și eliminarea respectivelor droguri.

Examenul bacteriologic pe lamă, indicînd predominanța germenilor în cîmpul microscopic, permite instituirea unui tratament inițial diferențiat, care va fi completat în funcție de datele furnizate de izolarea germenului patogen și sensibilitatea acestuia la diversele antibiotice.

În tabelul 36 sînt formulate criteriile orientative de tratament antibiotic cu asociațiile indicate, în funcție de particularitățile infecției.

În tabelul 37, redat după E. Lang, sînt prezentate spațial asociațiile antibiotice pentru prevenirea antagonismului farmacodinamic. Cunoașterea concentrației substanțelor antimicrobiene în sînge, țesuturi și umori, a legării lor de proteine, precum și a labilității acestor legături, așa cum sînt formulate în tabelul 38, permite individualizarea asociațiilor în concordanță cu gravitatea afectării fiecărui organ.

Scanned with OKEN Scanner

*Tabelul 36*

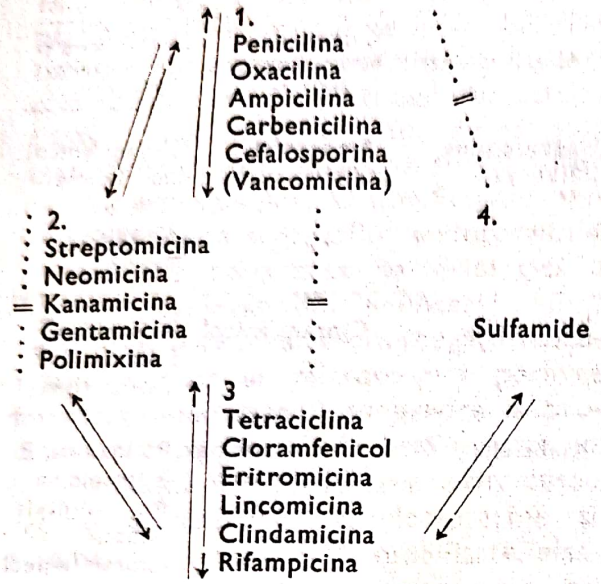
**Tratamentul antimicrobian al septicemiilor în raport cu etiologia**

| Agentul etiologic | Antibioticele şi chimioterapicele preferate | Alte antibiotice şi chimioterapice potrivite |
|---|---|---|
| Streptococ betahemolitic | Penicilina G | Eritromicina<br>Cefalosporine |
| Streptococ alfahemolitic | Penicilină G + Streptomicină | Ampicilină<br>Cefalosporine<br>Vancomicina<br>Eritromicina<br>Tetraciclina |
| Enterococ | Ampicilina + Gentamicina | Kanamicina<br>Vancomicina<br>Tetraciclina |
| Stafilococ sensibil la penicilină | Penicilina G | Cefalosporine<br>Eritromicina<br>Lincomicina<br>Kanamicina |
| Stafilococ rezistent la Penicilină | Oxacilina sau Meticilina<br>Gentamicina sau Kanamicina | Cefalosporine<br>Eritromicina<br>Lincomicina<br>Pristinamicina<br>Virgimicina<br>Novobiocina<br>Vancomicina |
| Meningococ | Penicilina G | Ampicilina<br>Eritromicina<br>Sulfamide<br>Cloramfenicol<br>Tetraciclina |
| B. perfringens | Penicilina G+ Ser antitoxic | Tetraciclina<br>Eritromicina |
| B. funduliformis | Penicilina G | Ampicilina<br>Cefalosporine<br>Tetraciclina<br>Cloramfenicol<br>Metronidazol |
| Ristella | Clindamicina<br>Metronidazol | Lincomicina<br>Tetraciclina sau Cloramfenicol + Eritromicina sau Pristinamicina |
| Haemophilus influenzae | Ampicilina | Cloramfenicol sau Tetraciclina + Streptomicina |
| Salmonella | Cloramfenicol | Ampicilina<br>Septrin<br>Tetraciclina |
| Klebsiella | Cefalosporine<br>Gentamicina<br>Kanamicina<br>Colistina | Polimixina B<br>Rifampicina<br>Ac. nalidixic<br>Septrin<br>Cloramfenicol |
| Proteus mirabilis | Ampicilina<br>Cefalosporine | Gentamicina<br>Kanamicina<br>Tetraciclina<br>Rifampicina<br>Septrin<br>Cloramfenicol |
| Proteus vulgaris<br>rettgeri<br>morgani | Ampicilina<br>Carbenicilina<br>Cefalosporine | Gentamicina<br>Kanamicina<br>Tetraciclina<br>Septrin<br>Cloramfenicol |
| Escherichia coli | Ampicilina<br>Colistina | Carbenicilina<br>Cefalosporine<br>Gentamicina<br>Kanamicina<br>Tetraciclina<br>Septrin<br>Cloramfenicol |
| Pseudomonas aeruginosa | Carbenicilina<br>Gentamicina | Colistina<br>Polimixina B<br>Rifampicina<br>Cloramfenicol |
| Rickettsia burneti (endocardite) | Tetraciclina | Cloramfenicol<br>Eritromicina |
| Fungi, mai ales Candida şi Aspergillus | Amphotericina B | Nistatina |

Scanned with OKEN Scanner

*Tabelul 37*

**Asocieri de antibiotice după Lang E.**




←——→ — Asociere posibilă fără pericolul antagonismului
···||··· — Asociere contraindicată.

Reproducem după I. Gavrilă și colab. o serie de grafice și tabele ce atestă datele de sensibilitate bacteriană la antibiotice, asociațiile terapeutice preconizate derivate din experiența autorului cumulată cu experiența școlilor de boli infecțioase din București, Iași, Cluj.

Durata tratamentului antimicrobian este variabilă și nu pot fi stabilite valori precise. Pentru majoritatea formelor de septicemii obstetricale tratamentul este bine să fie continuat minimum 1—2 săptămîni de afebrilitate, cu dispariția simptomelor locale și sistemice ce atestă grefa infecțioasă.

În practică, tratamentul antimicrobian instituit în complicațiile septice din patologia obstetricală va fi eșalonat pe toată durata stării septice și pe o durată de minimum 3—5 zile de afebrilitate. În general, durata terapiei după încetarea febrei va fi corelată cu semnele clinice și examenul citologico-bacteriologic de la poarta de intrare genitală, precum și cu manifestările sistemice. La nivelul porții de intrare se va observa aspectul plăgilor, prezența sau absența difterizațiilor, infiltrarea, eritemul plăgilor, scurgerile de la nivelul plăgilor sau endocervicale, refacerea canalului cervical, involuția uterină, mobilitatea și sensibilitatea acestuia, supleța și sensibilitatea parametrială. Dacă datele rezultate din coroborarea elementelor exploratorii atestă lipsa de evolutivitate a procesului, investigația clinică va trebui să certifice starea funcțională renală, cardio-pulmonară și a celorlalte aparate. Aceste investigații vor fi completate, ori de cîte ori este necesar, cu examenul radiologic pulmonar, investigațiile bacteriologice urinare, cercetarea elementelor reactive antiinfecțioase, proteice și celulare, prin studiul hemoleucogramei, repetată la interval de 3—5 zile, asociată cu V.S.H. La aceste investigații se vor adăuga, ori de cîte ori este posibil și necesar, studiul proteinemiei, eventual al imunelectroforezei și dinamicii trombocitelor. În cazul că sînt prezente manifestările de afectare hepato-renală, în special în infecțiile cu clostridii sau bacili gramnegativi, se va amplifica explorarea funcționalității acestor sisteme prin testele specifice.

Externarea bolnavei cu septicemie de origine obstetricală va fi făcută numai atunci cînd datele investigațiilor clinice, locale și generale, precum și datele bacteriologice, biochimice, radiologice și hematologice indică un echilibru biologic stabil.

O atenție deosebită va fi acordată tuturor cazurilor de complicații septice obstetricale al căror echilibru biologic, obținut prin tratamentul antimicrobian, este instabil chiar dacă evoluția clinică pare favorabilă.

Insistăm asupra acestor aspecte particulare deoarece întîlnim frecvent așazisele «septicemii secundare» care, de fapt, reprezintă reactivarea unor focare latente de tromboflebită sau exteriorizarea unor forme mascate de antibiotice, de însămînțări bacteriene la distanță —

Scanned with OKEN Scanner

*Tabelul 38*

**Concentrația substanțelor antimicrobiene în sînge, țesuturi și alte tumori și procentul lor de legare de proteinele serice**

| Antibiotic | Concentrația sanguină mcg/ml | Fracția % legată de proteinele serice | Concentrația urinară mcg/ml | Concentrația % față de conc. sang. | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Țesuturi | L.C.R. normal | L.C.R. meningită | Bilă |
| Penicilină | 0,5—10 U.I. | 46—58 | sub niv. sang. 5—10 × | 10—30 | 0,5—2 | 10—30 | = niv. sanguin |
| Oxacilină | 3—6 | 94 | 600—2 500 | 10—30 | 0 | 10 | — |
| Meticilină | 8—25 | 37 | 1 200—3 700 | — | 0 | 10 | 20—50 |
| Ampicilină | 2—9 | scăzută | 150—6 000 | — | 0,2—5 | 10—30 | sub niv. sang. 1,5—300 |
| Carbenicilină | 25—50 | — | 2 000—4 000 | — | — | — | |
| Cefalosporine | 5—12 | 56—60 | 1 500—8 600 | — | 10 | 15 | = niv. sang. |
| Streptomicină | 10—60 | 34 | 5—30 | 30 | 2—3 | 10—50 | 200 |
| Kanamicină | 10—15 | scăzută | 300—1 000 | | 0 | 10—30 | 50 |
| Gentamicină | — | 20—30 | — | — | — | — | — |
| Eritromicină | 5—30 | 18,1 | 5—60 | — | — | — | — |
| Novobiocină | 10—30 | 95,5 | 5—20 | scăzută | 0 | 0 | sub. niv. sang. 2—8 |
| Cloramfenicol | 10—50 | 24,6 (fr. lib.) | în mare parte inactiv | bună | 30—50 | peste 50 | în mare parte inactiv |
| Tetraciclină | 2—15 | 24 | 100—400 | sub 50 | 1—10 | 15—30 | 70—80 |
| Amfotericina B | ridicată | 5—40 | — | — | — | — | — |
| Fucidina | 10—40 | — | 0,3—0,8 | — | 0 | 20 | ridicată |
| Sulfamide | 5—30 mg% | 60 | 50—400 mg% | 20—80 | 0—80 | 10—80 | — |
| Trimetroprim + Sulfametaxazol (Septrin) | | | jumătate se elimină prin urină | foarte bună | 0 | în concentrație terapeutică | — |
| Nitrofurantoină | 1,5—5 | 28—60 | — | — | — | — | 200—400 |



Scanned with OKEN Scanner

*Tabelul 39*

**Sensibilitatea la antibiotice și chimioterapice a principalilor bacili gramnegativi izolați în cazuri de septicemii (6, 12, 181, 187)**

| Germeni | Sensibil | Moderat sensibil | Rezistent |
|---|---|---|---|
| *E. coli* | Colistină, polimixină, cefaloridină, gentamicină, kanamicină, ampicilină, ac. nalidixic, septrin | Cloramfenicol | Penicilină, oxacilină, eritromicină |
| *Citrobacter* | Neomicină, kanamicină, colimicină, nitrofuran | | Penicilină, tetraciclină, novobiocină |
| *Klebsiella* | Gentamicină, cefaloridină, colistină, polimixină, kanamicină, streptomicină, vincomicină, ampicilină, cefalotină, tetraciclină, cloramfenicol, septrin, ac. nalidixic | Cicloserină, sulfamide | Penicilină, oxacilină, eritromicină |
| *Enterobacter (Aerobacter)* | Ampicilină, kanamicină, gentamicină, colistină | | |
| *Hafnia* | Kanamicină, neomicină, colimicină | Tetraciclină, cloramfenicol, polimixină | Penicilină, streptomicină, oxacilină, novobiocină |
| *Serratia* | Kanamicină, gentamicină, neomicină, cloramfenicol, ac. malidixic, nitrofurantoină | Colistină, polimixină, dimetitetraciclină, clortetraciclină | Tetraciclină, penicilină, streptomicină, sulfoxazol |
| *Proteus* | Gentamicină, kanamicină, cefaloridină, ampicilină, ac. nalidixic, carbenicilină, septrin | Cloramfenicol, colistină, polimixină, novobiomicină | Eritromicină, penicilină, tetraciclină, rifampicină, nitrofuran |
| *Providencia* | Kanamicină, gentamicină | | |
| *Pseudomonas pyocyanea* | Colistină, polimixină B, gentamicină, carbenicilină, ac. nalidixin | Cloramfenicol, kanamicină, tetraciclină | Penicilină, streptomicină, eritromicină, bacitracină, viomicină, nitrofuran, sulfamide, septrin |
| *Alcaligenes* | Tetraciclină, cloramfenicol | | |
| *Haemophilus influenzae* | Cloramfenicol, ampicilină, cefalotină, tetraciclină, streptomicină, eritromicină | Colimicină, kanamicină, sulfamide | Penicilină, oleandomicină, rifampicină |

endocardice, pleuro-pulmonare, hepatice, peritoneale.

Dacă tratamentul antibiotic și măsurile corectoare hematologice, metabolice etc. se încadrează în măsurile preconizate în terapia septicemiilor, în general, tratamentul chirurgical prezintă o importanță fundamentală, din punctul de vedere al individualizării momentului și al profilaxiei complicațiilor legate de acesta.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner



**Principalele antibiotice și chimioterapice care se folosesc în tratamentul septicemiilor (12, 27, 152, 181, 204) (După Gavrilă I. și colab.).**

| Familia | Denumirea comună | Preparate comerciale sinonime | | Calea de administrare | Acțiunea | Doza la adult pe 24 ore | Doza/kilocorp pe 24 ore | Accidente posibile | Spectrul de acțiune |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| mine | *a)* Peniciline naturale | Penicilina G potasică IAI | (R.S.R.) | i.m. i.v. | bactericidă și bacteriostatică | 10—20—40 mil. u. | 50—100 000 u. | Alergie cutanată, șoc anafilactic | Coci gram-poz. (neproduc. de penicilinază), coci gram-neg., bacili gram-poz., anaerobi |
| | Penicilina G | Penicilina G sodică IAI | (R.S.R.) | i.m. i.v. | | | | | |
| | | Specilline G specia | (F) | i.m. i.v. | | | | | |
| | | Penicillin G | (R.F.G.) | i.m. i.v. | | | 1 ml | Se folosește la bolnavii cu alergie la penicilină | |
| | | Ledercilin-Lederle | (S.U.A.) | i.m. i.v. | | | | | |
| | | Megacillin Grünenthal | (R.F.G.) | i.m. i.v. | | | | | |
| | *b)* Peniciline semisintetice | Meticilina IAI | (R.S.R.) | i.m. i.v. | bactericidă și bacteriostatică | 4—6—10 g | 50—100 mg | Hematurie, alergie<br>Nu se administrează la subiecți penicilinose nsibili | Coci gram-poz. (penicilinazo-formatori). coci gram-neg. |
| | | Meticillin Chinoin | (R.P.U.) | i.m. i.v. | | 4—6—10 g | 50—100 mg | | |
| | | Flabellin | (F.) | i.m. i.v. | | 4—6—10 g | 50—100 mg | | |
| | Meticilina | Pénistaph | (F.) | i.m. i.v. | | 4—6—10 g | 50—100 mg | | |
| | | Celbenin-Beecham | (Angl.) | i.m. i.v. | | 4—6—10 g | 50—100 m | | |
| | Oxacilina | Oxacilina IAI | (R.S.R.) | i.m. i.v. per os | bactericidă și bacteriostatică | 4—6—8 g | 50—100 mg | | |
| | | Oxacillin Chinoin | (R.P.U.) | i.m. i.v. per os | | 4—6—8 g | 50—100 mg | | |
| | | Prostaphilin-Bristol | (Angl.) | i.m. i.v. per os | | 4—6—8 g | 50—100 mg | | |
| | | Bristopen | (F.) | i.m. i.v. per os | | 4—6—8 g | 50—100 mg | | |
| | | Stapenor-Bayer | (R.F.G.) | i.m. i.v. per os | | 2—4 g | 50—100 mg | | |
| | | Bactocil-Beecham | (R.F.G.) | i.m. i.v. per os | | 2—4 g | 50—100 mg | | |
| | Cloxacilina | Cloxacilina IAI | (R.S.R.) | i.m. p.os. | bacteriostatică și bactericidă | 2—8 g | 50—100 mg | | |
| | | Orbenin-Beecham | (Angl.) | i.m. p.os. | | 2—8 g | 50—100 mg | | |
| | | Staphylobiotic | (F.) | i.m. p.os | | 2—8 g | 50—500 mg | | |
| | Ampicilină | Ampicilina IAI | (R.S.R.) | i.m. i.v. per os | bacteriostatică și bactericidă | 2—12 g | 50—100 mg | Alergie<br>Nu se administrează la cei penicilino-sensibili | Bacili gram-neg., mai ales Proteus mirabilis, E. coli<br>Salmonella; coci gram-poz. și gram-neg. |
| | | Binotal Bayer | (R.F.G.) | i.m. i.v. per os | | 2—12 g | 50—100 mg | | |
| | | Peniciline | (F.) | i.m. i.v. per os | | 2—12 g | 50—100 mg | | |
| | | Penbritin Beecham | (Angl.) | i.m. i.v. per os | | | | | |
| | | Pentrexyl Bristol | (Angl.) | i.m. i.v. per os | | | | | |
| | Carbenicilina | Robapharm | (Elv.) | i.m. i.v. | bacteriostatică și bactericidă | 12—30 g | 100 mg | | Bacili gram-neg., în special Piocianic, Proteus și E. coli |
| | | Pyopen Hemofarm | (Jug.) | | | | | | |
| | | Beecham | (Angl.) | | | | | | |
| | | Geopen — Pfizer | (S.U.A.) | | | | | | |
| | Cefalosporine | Cefalotina Keflin Lilly | (S.U.A.) | i.m. i.v. | bacteriostatică și bactericidă | 4—12 g | 50—100 mg | Rar alergie cutanată, neutropenie, se pot administra cu precauție la penicilinosensibili | Coci și bac. gram-poz- și gram-neg. |
| | | Cefaloridina Ceporin | | | | 2—6 g | 20—50 mg | | |
| | | Gloxo | (S.U.A.) | i.m. i.v. | | 1,5—6 g | 20—50 mg | | |
| | | Cefazolin Kefzol Lilly | (S.U.A.) | i.m. i.v. | | 2—3 g | 20—50 mg | | |
| | | Cefradin Sefril Squibb | (S.U.A.) | i.m. i.v. per os | | | | | |
| Aminoglico- | Streptomicina | Streptomicina Sulfat IAI | (R.S.R.) | i.m. i.v. | bacteriostatică și bactericidă | 1—1,5 g | 20—50 mg | Cohleovestibulare | B. Koch, b. gram-neg. (Haemophilus infl., Proteus, Klebsiella, E. coli) coci gram-poz. (strept. viridans și enterococ) |
| | | Strepancil IAI | (R.S.R.) | i.m. i.v. | | 1 g | 20—50 mg | Mai puțin toxică | |
| | | Didromycine Specia | (F.) | i.m. i.v. | | 1 g | 10—50 mg | Mai puțin toxică | |
| | Kanamicina | Kanamicin sulfat IAI | (R.S.R.) | i.m. | bactericidă | 1—2 g | 15—30 mg | Nefrotoxică<br>Neurotoxică | Coci gram-poz., bacili gram-neg. mai ales proteus mirabilis exclusiv piocianic, b. Koch |
| | | Kantrex-Bristol | (Angl.) | i.m. | bactericidă | 1—2 g | 15—30 mg | | |
| | | Kano-Pierrel | (It.) | i.m. | bactericidă | 1—2 g | 15—30 mg | | |
| | | Kanamytrex-Boehringer | (R.F.G.) | i.m. | bactericidă | 1—2 g | 15—30 mg | | |
| | | Resistomycin-Bayer | (R.F.G.) | i.m. i.v. | bactericidă | 1—2 g | 15—30 mg | | |
| | Gentamicina | Gentamycin Pharmachim | (B.) | i.m. i.v. | bactericidă | 240 mg | 3—5 mg | Nefrotoxică | Coci gram-poz., bacili gram-neg. inclusiv piocianic |
| | | Gentalline | (F.) | i.m. | bactericidă | 240 mg | 5 mg | | |
| | | Garamycin Schering | (S.U.A.) | i.m. | bactericidă | 240 mg | 5 mg | | |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5. Macrolide | Eritromicina | Eritromicina propionil IHB<br>Eritromicină lactobionat IAI<br>Propicine Roussel<br>Erytrocin-Abbott | (R.S.R.)<br>(R.S.R.)<br>(F.)<br>(S.U.A.) | p.o.<br>i.m. i.v.<br>i.m. per os<br>i.m. | bacteriostatică<br>bacteriostatică<br>bacteriostatică<br>bacteriostatică | 1—2 g<br>2—3 g<br>0,25—1 g<br>0,25—1 g | 25—40 mg<br>30—50 mg<br>10—40 mg<br>5—10 mg | Fenomene digestive ușoare | Cocci gram-poz., cocil gram-neg., bacili gram-poz., rickettsii |
| | Spiramicine | Rovampycine Specia | (F.) | per os | bacteriostatic | 2—3 g | 20—50 mg | | |
| | Oleandomicină | T.A.O.<br>Oleandomycine | (F.)<br>(F.) | per os<br>per os | bacteriostatic<br>bacteriostatic | 1—2 g<br>1—2 g | 50 mg<br>50 mg | | |
| | Kitasamicina | Sineptine | (F.) | i.v. per os | bacteriostatic | 1,5—3 mil. u. | 20—50.000 u. | | |
| 4. Sinergistine (înrudite cu Macrolide, spectru analog și rezistentă încrucișală | Virgimicina | Staphylomycin RIT<br>Genval | (F.) | per os | bacteriostatică și bactericidă | 1—1,5 g | 20—50 mg | Discrete tulburări digestive | Coci gram-poz., stafilococi producători de penicilinază, coci gram-neg., bac. gram-poz. |
| | Pristinamicina | Pyostacine Specia | (F.) | per os | bacteriostatică și bactericidă | 2—3 g | 20—50 mg | | |
| Antibiotice cu structură variabilă | Lincomicina<br>Clindamicina | Lincocin-Upjohn<br>Dalacin-C-Upjohn | (S.U.A.)<br>(S.U.A.) | i.m. i.v.<br>per os (inj.) | bacteriostatică și bactericidă | 1—2—10 g<br>1—2 g | 10—20 mg | Fenomene digestive ușoare | Coci gram-poz., stafilococi producători de penicilinază, streptococi anaerobi și b. gram-neg. anaerobi |
| | Novobicina | Novobicin IMB<br>Inamycin-Hoechst<br>Albamycin-Upjohn | (R.S.R.)<br>(R.F.G.)<br>(S.U.A.) | per os<br>per os i.v.<br>per os i.v. i.m. | bacteriostatică și bactericidă | 2—4 g<br>0,25—0,50 g<br>1—1,5 g | 20—50 mg<br>15—30 mg<br>15—30 mg | Leucopenie, alergie, icter la nou-născut | Coci gram-poz. și gram-neg., bac. gram-poz., H. influenzae |
| | Dihidronovobiocina | Vulcamycine | (F.) | per os | | 2—4 g | 20—50 mg | | |
| | Acidul fusidic | Fucidin-Leo | (F.) | per os | bacteriostatică | 1—2 g | 20 mg | | Coci gram-poz. și gram-neg. Bacili gram-poz, stafilococi producători de penicilinază |
| | Vancomicina | Vancocin Lilly | (S.U.A.) | i.v. | bactericidă | 1—2 g | 10—30 mg | Renale, auditive, iritații ale venelor | Coci gram-poz. (mai ales stafilococi și streptococul viridans), și gram-neg., bacili gram-neg., (antibiotic de rezervă întrebuințat doar în spital) |
| | Ristocina | Spontine | (F.) | i.v. | bactericidă | 2—3 g | 20—50 mg | Medulare | |
| | Rifampicina | Rifadine Lepetit<br>Rifadin IMB + Lepetit<br>Rimactan Ciba | (F.)<br>(R.S.R.)<br>(Elv.) | per os<br>per os<br>per os | bacteriostatică și bactericidă | 1,2—1,8 g<br>1,2—1,8 g<br>1,2—1,8 g | 10—30 mg<br>10—30 mg<br>10—30 mg | | Coci gram-poz. și gram-neg. Bacili gram-poz. și gram-neg. (kleb., prot., pioc.), b. Koch |
| | Rifampicina S.V. | Rifocine | (F.) | i.m. i.v. | bacteriostatică și bactericidă | 0,5—1,5 g | 10—30 mg | | Coci gram-poz. (stafil.) bac. gram-neg., b. Koch |
| 6. Cloramfenicol | Cloramfenicol | Cloramfenicol IAI<br>Levomycetin<br>Cloramfenicol hemisuccinat de Na IAI<br>Chlorocid Egyt | (R.S.R.)<br>(U.R.S.S.)<br>(R.S.R.)<br>(R.P.U.) | per os<br>per os<br>i.m. i.v.<br>per os | bacteriostatică<br>bacteriostatică<br>bacteriostatică<br>bacteriostatică | 1,5—2 g<br>1,5—2 g<br>1—2 g<br>1,5—2 g | 20—50 mg<br>20—50 mg<br>20—50 mg<br>20—50 mg | Sanguine, nevrite optice | Coci gram-poz., gram-neg., b. gram, poz., gram-neg., rickettsii |
| 7. Tetraciclină | Clortetraciclina | Aureomicin | (F.) | per os | bacteriostatică | 2—3 g | 20—40 mg | Fenomene digestive hepatice (la gravide), alergice, se depune la făt în oase, dinți, unghii | Coci gram-poz., coci gram-neg., bac. gram-neg., anaerobi, rickettsii |
| | Oxatetraciclină | Terramycine Pfizer<br>Geomicina Pliva | (S.U.A)<br>(Jug.). | i.m. per os.<br>per os | bacteriostatică<br>bacteriostatică | 2—4 g<br>2—4 g | 20—50 mg<br>12,5—50 mg | | |
| | Tetraciclină bazică | Tetraciclina IMB<br>Tetraciclină complex IMB<br>Tetracyne<br>Tetracyclin Bayer | (R.S.R.)<br>(R.S.R.)<br>(F.)<br>(R.F.G.) | per os<br>per os<br>per os<br>par os | bacteriostatică<br>bacteriostatică<br>bacteriostatică<br>bacteriostatică | 2—4 g<br>1 g<br>2—4 g<br>1—2 g | 20—50 mg<br>25—50 mg<br>20—50 mg<br>20—50 mg | | |
| | Dimetilclortetraciclină | Ledermycin Lederle | (S.U.A.) | per os | bacteriostatică | 0,6 g | 10—20 mg | | |

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Rifampicina S.V. | Rifocine | (Elv.) | per os | | 1,4—1,8 g | 10—30 mg | | Coci gram-poz. [illegible] b. Koch |
| | | | (F.) | i.m. i.v. | bacteriostatică și bactericidă | 0,5—1,5 g | 10—30 mg | | |
| Cloramfenicol | Cloramfenicol | Cloramfenicol IAI | | per os | bacteriostatică | 1,5—2 g | 20—50 mg | Sanguine, nevrite optice | Coci gram-poz., gram-neg., b. gram. poz., gram-neg., rickettsii |
| | | Levomycetin | (R.S.R.) | per os | bacteriostatică | 1,5—2 g | 20—50 mg | | |
| | | Cloramfenicol hemisuccinat de Na IAI | (U.R.S.S.) | i.m. i.v. | bacteriostatică | 1—2 g | 20—50 mg | | |
| | | Chlorocid Egyt | (R.S.R.) | per os | bacteriostatică | 1,5—2 g | 20—50 mg | | |
| Tetraciclină | Clortetraciclina | Aureomicin | (R.P.U.) | | | | | | |
| | | | (F.) | per os | bacteriostatică | 2—3 g | 20—40 mg | Fenomene digestive hepatice (la gravide), alergice, se depune la făt în oase, dinți, unghii | Coci gram-poz., coci gram-neg., bac. gram-neg., anaerobi, rickettsii |
| | Oxatetraciclină | Terramycine Pfizer | (S.U.A) | i.m. per os. | bacteriostatică | 2—4 g | 20—50 mg | | |
| | | Geomicina Pliva | (Jug.). | per os | bacteriostatică | 2—4 g | 12,5—50 mg | | |
| | Tetraciclină bazică | Tetraciclina IMB | (R.S.R.) | per os | bacteriostatică | 2—4 g | 20—50 mg | | |
| | | Tetraciclină complex IMB | (R.S.R.) | per os | bacteriostatică | 1 g | 25—50 mg | | |
| | | Tetracyne | (F.) | per os | bacteriostatică | 2—4 g | 20—50 mg | | |
| | | Tetracyclin Bayer | (R.F.G.) | per os | bacteriostatică | 1—2 g | 20—50 mg | | |
| | Dimetilclortetraciclină | Ledermycin Lederle | (S.U.A.) | per os | bacteriostatică | 0,6 g | 10—20 mg | | |
| | Metaciclină | Randomicina IMB | (R.S.R.) | per os | bacteriostatică | 0,6 g | 10—30 mg | | |
| | | Rondomicina Pfizer | (S.U.A.) | per os | bacteriostatică | 0,6 g | 10—30 mg | | |
| | | Optomycin Sandoz | (Elv.) | per os | bacteriostatică | 0,6 g | 10—30 mg | | |
| | Doxiciclina | Vibramicina Pfizer | (S.U.A.) | per os i.m. | bacteriostatică | 0,1 g | 4 mg | | |
| | Rolitetraciclin | Solvocilin | (R.S.R.) | i.m. i.v. | bacteriostatică | 0,5—1,5 g | 10—15 mg | Blocaj neuro-muscular, tulburări de conducere atrio-ventriculare | |
| | | Reverin-Hoechst | (R.F.G.) | i.v. i.m. | bacteriostatică | 0,5—1,5 g | 10—15 mg | | |
| | | P.M.T. — Lepetit | (It.) | i.v. i.m. | bacteriostatică | 0,5—1,5 g | 10—15 mg | | |
| | Minocilina (tetraciclină semisintetică) | Mynocin Lederle | (S.U.A.) | per os | bacteriostatică | 0,200 g/zi | 4 mg | | Stafilococi, streptococi, și b.g.n. rezistente la tetracicline naturale |
| Polimixide | Colistina (Polimixina E) | Colimycine Roger Bellon | (F.) | per os | bactericidă | 3—9 mil. U.I. 300—900 mg | 2—5 mg | Nefrotoxică | Bacili gram-neg., inclusiv piocianic |
| | Polimixina B | Polymyxin B Novo | (D.) | i.m. i.v. | bactericidă | 300—400 mg | 1,5—2,5 mg | | |
| | Acid polimixinmetilensulfonic | Aerosporin Wellcome | (Angl.) | i.m. i.v. | bactericidă | 100—150 mg | 2—5 mg | Mai puțin nefrotoxică | |
| | | Aremyxine Pfizer | (S.U.A.) | i.m. i.v. | bactericidă | 100—150 mg | 2—5 mg | | |
| | | Apesporine | (F.) | i.m. i.v. | bactericidă | 100—150 mg | 2—5 mg | | |
| Antifungice | Nistatina | Stamicina | (R.S.R.) | per os | | 3 mil. U.I. | | | Mai ales pentru profilaxia candidozelor |
| | | Mycostatin-Squibb | (S.U.A.) | per os | | | | | |
| | | Mironal-Heyden | (R.F.G.) | per os | | | | | |
| | Amphotericina B | Fungizone | | i.v. | | 5—10 mg, apoi se crește zilnic cu 5 mg | | Nefrotoxică, anemie, tulb. electrolitice | Micoze sistemice, histoplasmoza, criptococoza, candidoza, blastomicoza sporotricoza |
| | BAY b 5097 | | | per os | | | | | |
| Antispice | Acid nalidixic | Acid nalidixic IMB | (R.S.R.) | per os | | 4 g | 50—60 mg | Tulburări nervoase trecătoare | Bacili gram-neg. (E. coli, Aerobacter Klebsiella, Proteus) |
| | | Nevigramon Chinvin | (R.P.U.) | per os | | 4 g | 50—60 mg | | |
| | | Negram Winthrop | (Angl.) | per os | | 4 g | 50—60 mg | | |
| | | Négram | (F.) | per os i.m. | | 4 g | | | |
| | Sulfamide Sulfatiazol | Sulfatiazol IMB | (R.S.R.) | per os | bacteriostatică | 4—6 g | 100—200 mg | Urinare, sanguine, alergice, tulb. metabolismului bilirub. la nou-născut | Coci gram-poz., micoze sistemice, nocardioza, blastomicoza, histoplasmoza |
| | | Cibazol Ciba | (Elv.) | per os | | | | | |
| | | Thiazomide Specia | (F.) | per os | | | | | |
| | Sulfafurazol | Neoxazol Biofarm | (R.S.R.) | i.v. i.m. per os | bacteriostatică | 4—6—10 g | 100—200 mg | rar toxic | |
| | | Gantrisin Roche | (Elv.) | i.v. | | 4—6—10 g | 100—200 mg | | |
| | | Sulfizoxazol | (S.U.A.) | i.v. | | 4—6—10 g | 100—200 mg | | |
| | Trimetoprim + Sulfametoxazol | Biseptol | (R.P.P.) | per os | bactericidă | La adult 2×2t; la copil 2×1 t/24 ore | | | Coci gram-poz., inclusiv enterococi, b. gram-neg. |
| | | Sumetrolin Egyt | (R.P.U.) | | | 1 t = trimetoprim 80 mg și sulfametoxazol 400 mg | | | |
| | | Septrin Wellcome | (Angl.) | | | | | | |
| | | Eusaprim Wellcome | (Angl.) | | | | | | |
| | | Bactrim Roche | (Elv.) | | | | | | |
| | | Ro 6—2580 Roche | (Elv.) | | | | | | |
| | Nitrofurantoina | Nitrofurantonin IMB | (R.S.R.) | per os | bactericidă | 300 mg | 5—8 mg | Digestive, polinevrite, alergie | Bacili gram-poz. cu excepția piocianicului, coci gram-poz. |
| | | Furandantin Boehringer | (R.F.G.) | per os | | 300 mg | 5—8 mg | | |
| | Metronidazol | Metronidazol IMB | (R.S.R.) | per os | | 1—2 g | | Digestive | B. gram-neg., anaerobi în special ristella |
| | | Flagyl Specia | (F.) | per os | | | | | |

Complicațiile ce pot fi generate de un tratament incorect aplicat pot fi împărțite în trei mari categorii:

— abcese metastatice, caracteristice mai ales pentru septicemiile stafilococice și cu germeni gramnegativi ce pot surveni precoce sau tardiv în funcție de locul însămînțării (în plămîn apar după 24—48 de ore, endocardic apar după 6—14 zile de la însămînțare);

— șocul septic, care apare mai frecvent în septicemiile cu germeni gramnegativi;

— coagularea intravasculară diseminată, a cărei etiologie este deseori complexă, fiind indusă de agresiunea septică pe fondul unor perturbări hematologice și volemice și întreținută și accentuată deseori de complexul de măsuri terapeutice, în special de reechilibrarea volemică și microcirculatorie.

Profilaxia acestor complicații, care pun deseori în pericol viața bolnavei, presupune individualizarea tratamentului în funcție de stadiul procesului infecțios local pelvigenital, de intensitatea modificărilor leziionale la nivelul porții de intrare, de gradul alterării perfuziei tisulare, de spectrul bacteriologic al infecției, de funcționalitatea parenchimelor vitale și de gradul de reechilibrare metabolică și sistemică a organismului. Orice gest terapeutic chirurgical va fi precedat obligatoriu de investigația clinică, bacteriologică, hemodinamică și de funcționalitate a parenchimelor vitale în funcție de bilanțul cărora se va proceda la tratament corector și antiinfecțios, urmînd ca actul chirurgical să completeze aceste măsuri terapeutice. Acesta poate fi efectuat în primele 5—6 ore sau temporizat, un interval de timp ce poate ajunge pînă la 12—24 de ore sau mai mult, în funcție de leziunile locale, aspectul evolutiv sub tratament și riscurile implicate de actul chirurgical.

Extensia actului chirurgical este în funcție de particularitățile focarului infecțios, tabloul clinic general, datele investigațiilor paraclinice.

Se va acorda o mare importanță evaluării corecte a modificărilor lezionale cervico-uterine și a răsunetului loco-regional și sistemic al acestora în individualizarea tratamentului chirurgical. Dacă pentru cazurile cu infecție în stadiul I, apărute în cadrul unui avort incomplet, chiuretajul uterin efectuat în primele ore rezolvă problema focarului, în situațiile unor infecții cu extensie loco-regională, lipsa de delimitare a potențialului evolutiv de la acest nivel impune, în primul rînd, o terapie de consolidare a echilibrului biologic și a măsurilor de apărare și ulterior individualizarea gestului chirurgical.

Manifestările infecțioase de tip septicemic apărute pe fondul unor corioamniotite în trim. III de sarcină cu patologie de declanșare a travaliului, determinată de factori patologici (distocie de prezentație, patologie de reactivitate miometrială, distocie cervicală etc.) pot impune atitudini ce merg de la cezariană cu extraperitonizare pînă la histerectomie în bloc. Idealul este ca toate stările patologice corioamniotice să fie rezolvate cît mai precoce și pe căi naturale, cu evitarea cu orice preț a riscurilor materno-fetale. Lipsa posibilităților de rezolvare pe căi naturale determinate de diverși factori etiologici, obstetricali sau medico-chirurgicali, impune rezolvarea chirurgicală diferențiată în funcție de mărimea fătului, viabilitatea acestuia, tabloul clinic general, statusul obstetrical anamnestic, vîrsta bolnavei etc.

Consecințele nefaste rezultate din infecția corioamniotică precum și complicațiile terapeutice asociate au impus codificarea unor măsuri foarte riguroase de profilaxie a infecțiilor corioamniotice prin atitudinea activă de dirijare a travaliului, folosind mijloacele de inducție, medicamentoase și mecanice, cu susținerea energică a contractilității. La acestea se impune adăugarea și respectarea condițiilor de asepsie și antisepsie din blocurile de nașteri precum și o lărgire a intervalului

Scanned with OKEN Scanner

de timp dintre tușeurile vaginale, cu limitarea obligatorie a acestora la 2—3 în decurs de 24 de ore. Orice informație suplimentară privind evoluția travaliului va fi obținută prin tușeuri rectale. Această atitudine a izvorît tocmai din analiza complicațiilor infecțioase legate de ruptura prematură de membrane.

Evaluarea judicioasă a desfășurării travaliului cu membrane rupte presupune ca după un interval de maximum 6—8 ore de la ruperea membranelor să se facă bilanțul evolutiv și să se decidă îndrumarea la eșalon superior sau rezolvarea cazului ori de cîte ori timpul necesar pentru terminarea nașterii depășește 10—12 ore de la ruperea membranelor. Deci, o atitudine corectă în dirijarea travaliilor cu membrane rupte prematur constă în efectuarea unui singur tușeu în decurs de 6 ore cu trimiterea obligatorie la nivelul eșalonului superior după acest interval a tuturor cazurilor la care travaliul nu s-a declanșat sau evoluția în acest interval este nesatisfăcătoare punînd problema unei supravegheri și rezolvări la nivel de dotare complexă. Această conduită este valabilă pentru cazurile cu ruptură prematură de membrane, pentru prezentațiile craniene flectate, deoarece, în cazul prezentațiilor pelviene sau transverse, trimiterea și rezolvarea se vor face diferențiat fără a mai respecta indicațiile menționate de timp, dat fiind complicațiile ce derivă din prelungirea intervalului de la ruptura membranelor.

În concluzie, tratamentul septicemiilor obstetricale reprezintă rezultanta îmbinării armonioase a măsurilor medicale obstetricale și chirurgicale, eșalonate și armonizate diferit, în concordanță cu specificul etio-patogenic al fiecărui caz, respectîndu-se principiile generale de tratament complex al septicemiilor.

Scanned with OKEN Scanner

# 4. Șocul septic în patologia obstetricală

**Definiție.** Sindrom clinic ce rezultă din perturbarea mecanismelor homeostatice ale organismului sub influența agresiunilor infecțioase microbiene, virale, parazitare, micotice, caracterizat prin tulburări hemodinamice și metabolice, care, în lipsa unor măsuri corectoare, intră în cerc vicios și duc la deces desecri.

O altă definiție curent folosită în literatura de specialitate consideră șocul ca o tulburare de perfuzie tisulară, capilară, cu deteriorări metabolice secundare prăbușirii fiziologiei circulatorii tisulare.

În literatură șocul septic mai apare definit ca o insuficiență acută și persistentă a microcirculației tisulare ce nu permite satisfacerea necesităților minime metabolice ale acestor țesuturi.

Complexitatea mecanismelor fiziopatologice, biochimice și metabolice, precum și particularitățile răspunsului organismului la diferitele agresiuni septice imprimă aspecte clinico-evolutive variate tulburărilor de perfuzie încadrate generic sub denumirea de șoc septic.

**Terminologie.** Termenul de șoc infecțios sau șoc septic se conturează în literatură în jurul anului 1955, în urma lucrărilor lui Hall Altemaier și Spink. În practica obstetricală și ginecologică primele cazuri publicate aparțin lui Studdiford și Douglas. Acești autori publică în 1956 sub denumirea de « colaps circulator acut » primele cazuri de șoc septic apărute în septicemiile cu germeni gramnegativi.

Odată cu conturarea noțiunii de șoc infecțios au fost înlocuiți o serie de termeni intrați în practica clinică, cum ar fi: insuficiența corticosuprarenală acută, sindromul infecțios malign, colapsul circulator acut infecțios, sindromul de iritație neurovegetativă Reilly etc.

Cercetările lui J. Reilly cu ajutorul cloramfenicolului au arătat că leziunile hemoragice și insuficiența circulatorie acută din febra tifoidă se datoresc endotoxinei.

Datele experimentale obținute pe iepuri și cîini după injecția de endotoxină au transpus în practica clinică noțiunea de șoc endotoxinic, ce este utilizată frecvent ca similară cu termenul de șoc infecțios cu germeni gramnegativi și chiar cu cel de șoc infecțios în general.

Datele experimentale acumulate în ultimii ani și amplificarea cunoștințelor de fiziopatologie și biologie a organismului uman și a interacțiunilor dintre bacilii gramnegativi și macroorganism arată că folosirea terminologiei de șoc endotoxinic este abuzivă, deoarece, în infecțiile cu germeni gramnegativi, mecanismele ce stau la baza perturbărilor hemodinamice, biochimice și celulare au o determinantă complexă. Acestea sînt generate de interacțiunea componentelor proteolitice, fos-

Scanned with OKEN Scanner

folipazice, endotoxinice şi de structură biochimică microbiană cu factorii biochimici celulari şi vasculari ai reacţiilor de apărare antiinfecţioasă a organismului uman.

Înglobarea întregii patologii infecţioase însoţită de şoc sub denumirea generică de şoc endotoxinic este de asemenea abuzivă, deoarece aproximativ 65—70% din şocurile infecţioase întîlnite în practică au etiologie gramnegativă, în timp ce 30—35% din cazuri au etiologie virală, parazitară, şi bacteriană grampozitivă.

**Generalităţi.** Decesul prin bacteriemie gramnegativă rămîne una din problemele nerezolvate cu toate progresele realizate în chimioterapie, asepsie, antisepsie şi epidemiologia infecţiilor nezocomiale.

Cercetarea interacţiunii dintre germenii patogeni şi gazdă a dovedit rolul important jucat în multe cazuri de deficitele imunologice ereditare sau dobîndite.

În cursul stării de gestaţie, interacţiunile dintre structurile antigenice trofoblastice şi mecanismele de apărare imună maternă perturbează configuraţia fenomenelor de răspuns imunologic. Cercetările efectuate în ultimii doi ani arată rolul important jucat în perturbarea răspunsului imun de fracţiunile proteice de tip $\alpha_2$-glicoproteine, cunoscute sub denumirea de proteine de sarcină, produse la nivelul zonei de sarcină *(pregnancy zonae)* de celulele deciduale. Aceste structuri proteice ar acoperi receptorii imunogeni limfocitari şi macrofagici perturbînd răspunsul imun la agresiunile antigenice diverse.

Tipul legăturii între proteinele specifice de sarcină, etichetate generic sub numele de anticorpi facilitanţi şi anticorpi blocanţi (Voisin) este neelucidat, la fel ca şi gradul de reversibilitate şi mobilitate.

În aceste condiţii, cînd perturbarea recepţiei mesajului şi prelucrării acestuia începe să fie dovedită, se conturează aspectele întîlnite în practică privind paradoxurile comportamentului reacţiei imune în cursul stării de gestaţie.

Modificările microcirculatorii caracterizate prin creşterea volemiei, a vitezei de circulaţie, a masei sanguine şi lichidiene depozitate în teritoriile microcirculatorii şi în ţesutul interstiţial, precum şi modificările biochimiei celulei hepatice sub influenţa sterolilor explică una din particularităţile reacţiilor de răspuns la agresiunea septică.

Funcţiile multiple şi încă insuficient elucidate ale celulei deciduale, interrelaţiile acestei celule cu sistemul macrofagic şi limfocitar şi integrarea sa în cadrul componentelor de apărare antiinfecţioasă vasculară, celulară şi umorală creează dificultăţi mari în înţelegerea patogeniei şi fiziopatologiei şocului septic în practica obstetricală.

Datele clinice şi experimentale actuale au permis diferenţierea certă, ca entităţi diferite, a şocului endotoxinic la om şi la animal. Dovezile existente atestă aproape cert că sînt puţine premise ca endotoxina să joace un rol fundamental în declanşarea manifestărilor şocului endotoxinic la om. Cunoştinţele privind fiziologia şi fiziopatologia complementului şi a celorlalţi mediatori biochimici permit înţelegerea unei serii de mecanisme intime ce stau la baza manifestărilor biochimice, morfologice şi clinice întîlnite în şocul septic cu germeni gramnegativi.

Dietzman şi colab. arată că mortalitatea la nou-născuţi cu septicemie provocată de *E. coli* cu meningită este de 73% în cazurile în care se constată peste $10^3$ germeni/ml şi sub 37% cînd concentraţia germenilor este mai mică de $10^3$/ml. Astfel, pe baza datelor de bacteriologie cantitativă putem afirma că în cazul unor concentraţii de germeni gramnegativi mai mari de $10^3$/ml apariţia şocului infecţios constituie aproape o regulă, iar indicele de deces depăşeşte 50%.

Cercetările de bacteriologie cantitativă corelate cu tipizarea germenilor au permis demonstrarea certă a rolului jucat de

Scanned with OKEN Scanner

tipul și numărul agenților microbieni pe unitate de țesut. Aceste constatări explică particularitățile clinico-evolutive ale infecțiilor cu poartă de intrare genitală, apărute în sarcină și lăuzie. Suprafața mare a plăgii, bogăția circulației, condițiile favorabile create pentru proliferarea microbiană, particularitățile funcționale ale reacțiilor de apărare antiinfecțioasă explică comportamentul diferit al femeii gravide și lăuze la agresiunea septică.

Efectele hemodinamice, *clearance*-ul fagocitar, reacția febrilă și indicele de supraviețuire sînt strict dependente de masivitatea invaziei microbiene, patogenitatea lor și armonizarea reacțiilor de răspuns al macroorganismelor.

Capacitatea fagocitară a polimorfonuclearelor depinde de un complex de factori umorali, cum ar fi complementul ce intervine atît pe calea clasică cît și pe calea alternă, anticorpi naturali și specifici și probabil de influența exercitată de alte componente celulare like-hormonale produse de limfocite.

Mc Cabe a constatat o scădere remarcabilă a fracțiunii complementare $C_3$ la bolnavii cu șoc septic, cu evoluție fatală. Cercetări corelative în care s-au folosit loturi de bolnavi cu șoc septic ireversibil și șoc septic reversibil au permis evidențierea rolului complementului în evaluarea prognostică a infecției. În cazurile cu evoluție ireversibilă, fracțiunile complementare, în special $C_3$, scad foarte mult, în timp ce, în cele cu evoluție favorabilă, scăderea este mult mai puțin marcată, deși este cunoscut faptul că fagocitoza reprezintă un proces consumator de complement.

Smith, Wood și Mc Kay au arătat că marginația și aderența leucocitelor la peretele capilar, precum și creșterea fagocitozei se intensifică odată cu invazia bacteriană. Bacteriile vii sînt fagocitate preferențial de polimorfonucleare, în timp ce endotoxina este detoxifiată la nivelul sistemului reticulo-endotelial și al monocitelor sanguine.

Greisman și Hornick au arătat că, în opoziție cu datele din literatură, ce consideră leucocitele ca sursă majoră de pirogeni endogeni și de toleranță la pirogeni exogeni bacterieni, celulele Kupfer par a fi sursa majoră a pirogenilor endogeni tisulari, iar gradul de toleranță față de componentele pirogene exogene este legat de refractaritatea lor funcțională. Deci, reacția febrilă nu pare a fi legată numai de polimorfonucleare, ci și de un complex de factori în cadrul cărora sistemul celular Kupfer joacă un rol coordonator.

Alte date experimentale au demonstrat că injectarea de endotoxine sau de doze mari de germeni gramnegativi la animale se exteriorizează prin leucopenie, al cărei mecanism ține de epuizarea stocului și de inhibiția medulară, de hipotermie, hipoglicemie. Corelarea datelor experimentale cu observațiile din patologia umană au arătat că leucopenia cu neutropenie întîlnită în stările septice cu germeni gramnegativi au un prognostic defavorabil, ea indicînd o infecție masivă și o funcționalitate inadecvată a mecanismelor de apărare.

Asociația leucopenie-hipotermie-deficit funcțional de sistem reticulo-endotelial-deficit metabolic stă la baza șocurilor grave, adeseori ireversibile.

Studiile biochimice efectuate la om, corelate cu cercetările bacteriologice calitative și cantitative, au arătat că agresiunile septice cu germeni gramnegativi prezintă o serie de particularități specifice fiecărui tip de germeni, între care s-a demonstrat cu certitudine raportul dintre concentrația pe unitatea de țesut a fiecărui germen și indicele de deces.

Agresiunile septice severe și, în special, agresiunile cu germeni gramnegativi duc la alterări foarte grave, temporar reversibile, ale majorității parenchimelor nobile prin perturbările hemodinamice ce afectează perfuzia și oxigenarea tisulară. Insuficiențele circulatorii, asociate infecțiilor

Scanned with OKEN Scanner

severe, au fost descrise de Laennec (1831) şi Boise (1897). Deşi descrise de atîta vreme, ele au suscitat în mod deosebit preocuparea cercetărilor mai ales în ultima jumătate de secol.

Weisbren şi Altemeier atrag atenţia asupra frecvenţei şi gravităţii septicemiilor cu germeni gramnegativi.

Altemeier susţine că 3/4 din septicemiile cu germeni gramnegativi sînt contractate în spital. Autorul explică acest fenomen prin:

— utilizarea profilactică a antibioticelor;

— rapiditatea apariţiei speciilor rezistente, datorită prezenţei factorului « R » descris de Watanabe;

— manoperele endoscopice;

— reanimarea laborioasă;

— corticoterapia;

— tendinţa de neglijare în epoca antibioticelor a măsurilor de asepsie şi antiepsie.

Descoperirea factorului de transfer al rezistenţei la antibiotice de către Watanabe, în 1961, aduce în discuţie noi aspecte ale gravităţii şi terapeuticii septicemiilor cu germeni gramnegativi.

Mc Henry arată că incidenţa şocului septic în septicemiile cu germeni grampozitivi este de 5% şi de 20% în cele cu germeni gramnegativi.

Blair F. Wise şi Mc Kay arată că şocul septic datorit germenilor gramnegativi reprezintă 66% din totalul şocurilor septice.

În obstetrică, şocul septic, ca o complicaţie a septicemiilor cu germeni gramnegativi, este semnalat pentru prima dată în 1956 sub denumirea de « colaps circulator acut », denumire dată de Studdifort şi Douglas. Frecvenţa şocului septic cu germeni gramnegativi în practica obstetricală este evaluată între 17 şi 80% iar mortalitatea între 11 şi 75%. Cavanagh şi colab. în 1968 arată că mortalitatea în şocul septic endotoxinic *post abortum* se situează între 11 şi 42%.

Frecvenţa şocului septic este diferit apreciată în funcţie de criteriile folosite de cercetători. În medie, incidenţa oscilează între 15—62%.

Etiologia tulburării microcirculatorii şi metabolice de origine infecţioasă cuprinde totalitatea agenţilor patogeni, bacterieni, virali, parazitari, micotici. În general, germenii gramnegativi, aerobi şi anaerobi, stau la baza a peste 65% din complicaţii, în timp ce bacteriile grampozitive, aerobe şi anaerobe, sînt responsabile de 25—35% din cazuri.

Frecvenţa şi repartiţia patologică a cazuisticii apar conturate diferit în numeroasele studii publicate, acestea ţinînd de parametrii folosiţi pentru delimitarea cazuisticii, precum şi de variabilitatea evolutivă a interrelaţiilor dintre macroorganism şi germenii patogeni şi modificările biologice induse la nivelul agenţilor microbieni de terapia antibiotică. Prezentarea cîtorva date statistice permite înţelegerea diversităţii agenţilor etiologici, a dinamicii evolutive a acestora, a formelor diverse de exteriorizare clinică, a evoluţiei concepţiilor terapeutice şi prognostice.

Experienţa Clinicii Polizu este foarte vastă, iar prezentarea ei în cadrul cercetărilor făcute pe etape permite conturarea aspectelor dinamice evolutive, bacteriologice, terapeutice şi prognostice.

I. Dumitru, în cadrul unui studiu efectuat pe 48 de cazuri de şoc endotoxinic, internate în Clinica Polizu în perioada 1968—1971, constată următoarele date, folosind clasificarea lui Grant şi Reeve:

*a*) Şoc rece 34 cazuri
*b*) Şoc cald 14 cazuri

Repartiţia pe număr de naşteri şi avorturi arată:

Un şoc endotoxinic la:
212,5 naşteri
242 avorturi incomplete
7,58 avorturi septice

Repartiţia deceselor pe forme clinice de şoc endotoxinic:

Total cazuri: 48 — şoc rece 34 şoc cald 14
Total decese: 8 — decese 3 decese 5

Scanned with OKEN Scanner

Repartiția șocului endotoxinic după aspectul clinico-evolutiv corelat cu numărul deceselor:

| Total cazuri | Septicemie cu I.R.A. | Septicemie cu peritonită | Septicemie cu I.R.A. + IH | Septicemie cu fenomene pulmonare |
|---|---|---|---|---|
| 48 | 14 | 13 | 11 | 13 |
| Total decese 8 | 2 | 3 | 2 | 1 |

*Șoc endotoxinic complicat cu icter*

Total cazuri: 28 Decese: 6

Aspecte etiologice: Germeni patogeni

| Total cazuri | *Pseudomonas* | *E. coli* | Proteus |
|---|---|---|---|
| 48 | 5 | 36 | 7 |
| Total decese 8 | 1 | 4 | 2 |

*Sensibilitatea germenilor la antibiotice*

*Antibioticul folosit*

| Tipul germenului | Kanamicină | Cloramfenicol | Solvocilin | Gentamicin |
|---|---|---|---|---|
| *E. coli* | 87% | 65% | 57% | 96% |
| *Pseudomonas* | 58% | 33% | 25% | 78% |
| *Proteus* | 65% | 35% | 25% | 75% |

*Asocierea patologică șoc endotoxinic + coagulopatie*

| Total cazuri | Nr. de cazuri cu sindrom hemoragipar | Nr. de cazuri fără coagulopatie |
|---|---|---|
| 48 | 7 | 41 |
| Total decese 8 | 3 | 5 |

*Prezentarea comparativă a datelor statistice*

| Autorul | Total cazuri | Total decese |
|---|---|---|
| Clinica Polizu | 48 | 8 |
| Josey | 12 | 5 |
| Douglas | 42 | 18 |

Un studiu întreprins în 1976 în Clinica Polizu de Anca Dumitrescu și colab., pe 150 de cazuri de șoc toxicoseptic, arată o creștere a frecvenței germenilor anaerobi, în special *Bacteroides* și *Perfringens*, alături de menținerea în jurul cifrelor de 60—65% a etiologiei enterobacteriacee.

Aspectele bacteriologice ale acestui studiu sînt redate mai jos:

*Investigația bacteriologică*

| Tipul germenilor | Nr. de cazuri |
|---|---|
| Germeni gramnegativi | 110 |
| *E. coli* | 49 |
| *Proteus* | 9 |
| Piocianic | 2 |
| *Klebsiella* | 6 |
| *Bacterioides* | 6 |
| Asociații *E. coli* + stafilococ | 49 |
| Germeni grampozitivi | 49 |
| Stafilococ anaerob | 18 |
| *Perfringens* | 19 |
| Asociații complexe | |
| *Perfringens* + stafilococ + *E. coli* | 12 |

Cercetarea sensibilității la antibiotice este redată în tabelul 41.

*Tabelul 41*

| Antibiotice folosite | Nr. de cazuri sensibile |
|---|---|
| Penicilină + Kanamicină | 12 |
| Penicilină + Gentamicină | 31 |
| Meticilină + Kanamicină | 30 |
| Meticilină + Gentamicină | 35 |
| Ampicilină + Kanamicină | 12 |
| Ampicilină + Gentamicină | 18 |
| Penicilină + Septrin | 5 |
| Keflin | 4 |
| Keflin + Gentamicină | 6 |
| Eritromicină + Kanamicină | 6 |

Analiza pe grupe etiologice a celor 159 de cazuri arată că 144 au fost secundare complicațiilor septice ale avortului și 15 au apărut după operație cezariană, operații ginecologice sau secundar administrării de sînge și soluții infectate.

O privire de ansamblu, cu gruparea simptomatică a cazuisticii, a evidențiat pre-

Scanned with OKEN Scanner

zenţa hemolizei cu icter şi fenomene de hepato-nefrită în 49 de cazuri, asocierea coagulopatiei de consum în 68 de cazuri, din care 15 s-au soldat cu histerectomie de hemostază. Gruparea pe baza principiului vasomotor şi termic, în hipotensiune rece şi hipotensiune caldă, arată că 111 bolnave prezentau fenomene de hipotensiune rece, iar 48, hipotensiune caldă.

Un număr de 42 de bolnave prezentau tulburări severe neurologice de tip comatos sau preagonic. În această categorie au fost întîlnite un număr de 12 cazuri de gangrenă şi un caz de gangrenă gazoasă a membrului inferior drept.

Cercetarea funcţionalităţii renale a evidenţiat I.R.A., forma oligoanurică, la 96 de bolnave şi forma poliurică la 15 bolnave. Din cele 159 de cazuri, 56 au apărut în cadrul unei peritonite generalizate şi 42 în cadrul unui tablou de tip septicemic. Momentul instalării a fost între a 2-a şi a 5-a zi, în 92 de cazuri.

Studiile intreprinse de diverşi autori arată o diferenţiere între capacitatea de generare a şocului septic pentru diversele specii de germeni gramnegativi. Incidenţa cea mai mare a şocului septic apare în cazul speciilor *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* şi *Pseudomanas*, precum şi în cazul asocierilor multiple de germeni. Intervalul scurs de la contaminare pînă la apariţia tulburărilor de perfuzie tisulară, exteriorizate clinic şi biochimic sub aspectul şocului septic, este de 12—16 ore pînă la 4—12 zile.

Durata evoluţiei depinde de gravitate, de eficacitatea terapeutică şi de particularităţile etiologice. În medie ea este apreciată între 24—72 de ore. În caz de şoc ireversibil decesul survine între a doua şi a patra zi de la debutul şocului, deşi variaţiile intervalului de timp sînt foarte mari, mergînd de la 4—8 ore pînă la 20—30 de zile.

Mortalitatea în şocul septic diferă în funcţie de germenul etiologic, particularităţile terenului, terapia aplicată. În general cifrele mortalităţii oscilează între 15 şi 80% (tabelul 42).

O particularitate a şocului septic în practica obstetricală este condiţionată de comportamentul macroorganismului, reprezentat prin femei tinere, cu capacitate biologică viguroasă, ceea ce face ca procentul de mortalitate să fie discordant cu datele din alte specialităţi.

Factorii ce contribuie la precipitarea apariţiei şocului septic în patologia obstetricală sînt reprezentaţi de:

— particularităţile porţii de intrare (invazie masivă, diseminare rapidă şi ma-

*Tabelul 42*

**Repartiţia anuală a cazuisticii Clinicii Polizu în perioada 1970—1975**

| Anul | Nr. de naşteri | Nr. de avorturi incomplete | Nr. de avorturi septice | Nr. I.R.A. post-abortum | Şoc septic | | Decese după şoc septic |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | Post-abortum | După operaţii ginecologice | |
| 1970 | 4 392 | 5 306 | 121 | 41 | 12 | 2 | 7 |
| 1971 | 4 157 | 5 340 | 136 | 22 | 18 | 2 | 8 |
| 1972 | 3 984 | 4 110 | 105 | 24 | 19 | 2 | 6 |
| 1973 | 4 213 | 4 547 | 110 | 27 | 35 | 4 | 6 |
| 1974 | 5 221 | 3 789 | 103 | 16 | 34 | 4 | 7 |
| 1975 | 4 854 | 3 751 | 92 | 20 | 26 | 1 | 5 |
| Total | 26 821 | 26 843 | 667 | 150 | 144 | 15 | 39 |
| % | | | | | | | 24,5 |

sivă, biochimie complexă a celulei deciduale);

— rolul declanşant sau agravant al sîngerărilor asociate avortului sau parturiţiei;

— funcţionalitatea cardio-pulmonară;

— fenomenele imuno-anafilactice şi fluido-coagulante, asociate parturiţiei şi gestaţiei;

— comportamentul sistemului reticulo-endotelial în cadrul modificărilor induse de graviditate, caracterizate mai ales printr-o latenţă de reactivitate şi o diminuare a amplitudinii acesteia;

*Tabelul 43*

| Autorul | Şocuri % | Decese % | Decese fără şoc % | Decese cu şoc % |
|---|---|---|---|---|
| Wilson | 44 | | | 47 ult. 83 |
| Ezzo | | | | 65 |
| Weil | 25 | 35 | 20 | 82 |
| Dupont | 46 | 41 | | 82 |
| Altemeier | 44 | 58 | | 82 |
| Melnick | 39 | 56 | 47 | 70 |
| Hodgkin | 38 | 45 | 25 | 74 |
| Spittel | | 22 | | |
| Maitzegui | 45 | 55 | | 78 |
| Spink | | 65 | | 73 |
| Neely | 62 | | | 66 |
| Nishijma | | | | 62 |
| Crivda | 35 | | | 57 |
| Mc Cabe | 37 | 42 | | |
| Sternon | 35 | 49 | | 68 |
| Dureux | 40 | | | |
| Brumfitt | 45 | 25 | 15 | 37 |
| Risselin | | 48 | | |
| Shirley | 48 | 37 | | 56 |
| Freid | | 36 | | |
| Rapaport | 52 | 32,5 | 23 | 44 |

— influenţa exercitată asupra comportamentului biochimic şi metabolic al celulei hepatice de impregnarea sterolică gravidică, cu diminuarea capacităţii funcţionale a unei serii de enzime de biosinteză şi conjugare şi perturbarea reactivităţii celulelor Kupfer;

— modificarea imunocompetenţei şi imunoreactivităţii macrofagice şi limfocitare.

Datele rezultate din cercetările diverşilor autori, pe cazuri chirurgicale, medicale şi obstetricale, sînt redate în tabelul 43.

*Tabelul 44*

**Repartiţia procentuală a şocului corelată cu tipul germenului**

| Tipul germenului | Autori | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Weil | Melnick | Crivda | Altemeier | Rapaport |
| *Escherichia* | 24,8 | 25 | 40 | 44 | 40 |
| *Klebsiella* | 33,6 | 46 | 100 | 38,2 | 55 |
| *Enterobacter* | | | | | 66 |
| *Serratia* | | | | | 85 |
| *Proteus* | 33,3 | 41,6 | 37,5 | 38 | 44,2 |
| *Pseudomonas* | 11,4 | 75 | 55 | 41 | 66,7 |
| Diverşi germeni Gram + | | | | | 25 |
| *Multiples* | | | | | 60 |

**Etiologia şocului septic.** Şocul septic întîlnit în practica obstetricală este determinat cel mai frecvent de germeni gramnegativi şi grampozitivi. Aceştia, prin intermediul toxinelor, al produselor de metabolism, al substanţelor de dezintegrare şi al perturbărilor induse de biochimia plasmatică şi tisulară determină modificările fiziopatologice ce stau la baza şocului septic.

Demonstrarea clinică a importanţei toxinelor microbiene în determinismul şocului septic a fost făcută în 1948 de Spink, care, administrînd tetraciclină la bolnavii de bruceloză, a observat apariţia, după 12—24 de ore de la ingerarea drogului, fenomene brutale exteriorizate prin febră, hipotensiune, tahicardie. Spink şi Braude au atribuit aceste fenomene toxinelor elaborate cu ocazia dezintegrării microbiene, lucru confirmat de Borden şi Braude.

Cercetările experimentale pe animale au arătat că injectarea intravenoasă de endotoxină determină apariţia şocului septic, cunoscut sub numele de şoc endotoxinic. Aceleaşi cercetări au demonstrat diferenţele existente între şocul experimental

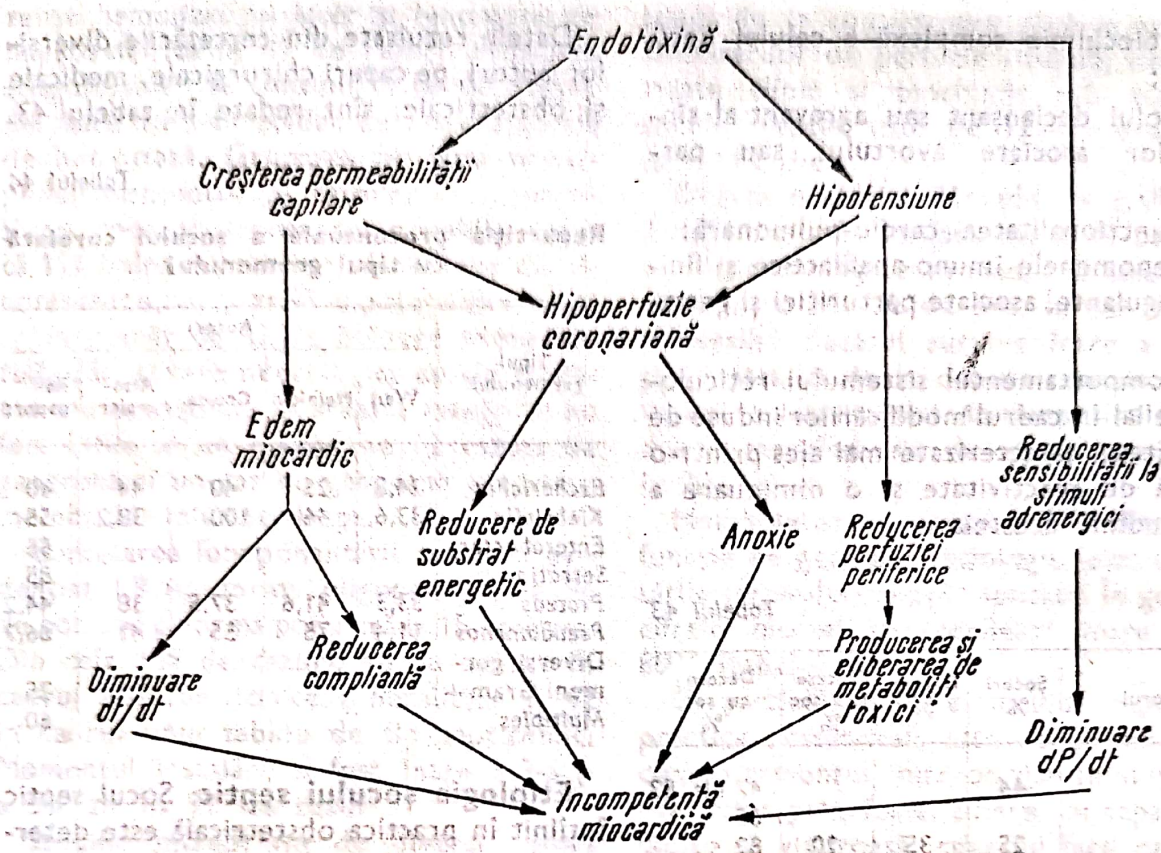



**Fig. 96.** — Modificările fiziopatologice şi metabolice induse de endotoxină la nivelul cordului.

şi şocul uman, precum şi între şocul determinat de bacteriile gramnegative şi grampozitive. Aspectele clinice, hemodinamice, toxice şi metabolice diferă în funcţie de particularităţile antigenice şi biochimice ale toxinelor microbiene.

Exotoxinele germenilor grampozitivi produc decesul la animale prin efecte necrotice şi hemolitice, la care se asociază tulburări de tip tromboză şi fibrinoliză şi uneori necroză tisulară. Aspectul clinic şi metabolic diferă atît la animal, cît şi la om, de la un germen grampozitiv la altul. Echipamentul toxico-enzimatic şi modalităţile agresionale diferă şi el de la un germen la altul, ca de exemplu la streptococi şi stafilococi.

Endotoxinele germenilor gramnegativi sînt structuri lipo-polizaharidice cu greutate moleculară între 1 000 000—20 000 000 şi care formează teaca intermediară a peretelui bacterian.

Boivin a demonstrat că antigenul somatic O al germenilor gramnegativi, cunoscut sub numele de endotoxină sau antigen Boivin, are la bază fracţiunea polizaharidică, deşi pînă acum nu s-a demonstrat o corelaţie între concentraţia anticorpilor anti-O şi rezistenţa la agresiunea endotoxinică.

Componenta lipidică din structura endotoxinică este cunoscută sub denumirea de fracţiune lipidică A sau antigen Westphal.

Cercetările experimentale au arătat că această fracţiune poartă responsabilitatea majorităţii fenomenelor induse de endotoxină. Investigarea capacităţii de anticorpogeneză, determinată de injectarea fracţiunii A, a arătat că anticorpii anti-A au capacităţi blocante ale efectelor endotoxinice, conferind protecţie respectivului animal.

Rezistenţa naturală prin anticorpi serici apare ca urmare a pătrunderii în circulaţie a structurilor antigenice de la nivelul

porţilor enterale, tegumentare şi vaginale. Acţiunea acestor anticorpi este cuplată cu mecanismele celulare şi umorale, în cadrul cărora fracţiunile complementare joacă un rol important.

În practica obstetricală, circumstanţele etiologice de apariţie a şocului septic sînt multiple, germenii avînd ca sursă flora saprofitică vaginală şi tegumentară, flora exogenă provenită din instrumente contaminate, lenjerie etc., flora de suprainfecţie.

Şocul septic, în obstetrică, apare frecvent ca o complicaţie a avortului spontan, dar mai ales a avortului provocat, sau ca o complicaţie a patologiei septice a parturiţiei şi lăuziei. În cadrul patologiei de parturiţie, frecvent se asociază infecţiilor corio-amniotice, endometritelor puerperale, peritonitei puerperale, tromboflebitei septice pelviene, septicemiei-puerperale, la dehiscenţelor de plăgi uterine post-operaţie cezariană, precum şi ca o complicaţie a plăgilor operatorii sau a leziunilor dilacerante ale părţilor moi. Repartiţia pe germeni patogeni, formele de exteriorizare clinică, evoluţia şi prognosticul diferă foarte mult de la o etapă la alta, de la o unitate spitalicească la alta, de la un bolnav la altul.

**Fiziopatologie.** Modificările fiziopatologice întîlnite în şocul septic afectează totalitatea organelor şi sistemelor, dar au ca elemente reprezentative tulburarea de perfuzie tisulară şi consecinţele metabolice şi morfologice ale acesteia (fig. 97). Înţelegerea complexităţii fenomenelor induse de alterarea reglării circulatorii presupune o analiză a modificărilor microcirculatorii, în general, şi a consecinţelor acestora asupra funcţionalităţii parenchimelor vitale şi posibilităţilor de realizare a unei integrări biochimice umorale şi neuroendocrine corespunzătoare.

*Modificările microcirculatorii.* În condiţiile microcirculaţiei normale, arteriolele şi venulele străbat ţesutul irigat în strînsă vecinătate unele cu altele. Coloana circulatorie are o distribuţie concentrică, cu prezenţa unei zone marginale plasmatice şi a unei zone centrale celulare.

În staza incipientă, coloana periferică devine mai puţin conturată, în timp ce în staza avansată asistăm la o fragmentare a coloanei eritrocitare, cu dispersia elementelor figurate în întregul lumen, pentru ca, tardiv, să întîlnim extravazare seroproteică şi hematică.

Schematic, staza comportă următoarele etape:

— hemodinamică, caracterizată prin încetinirea vitezei de circulaţie şi tulburarea distribuţiei laminare;

— celulară, caracterizată prin conglutinarea elementelor figurate şi distribuţie uniformă;

— parietală, caracterizată prin alterarea permeabilităţii capilare.

Staza venulară şi capilară determină o alterare capilară parietală premergătoare fenomenelor de *sludging* şi tromboză.

Tromboza apare la nivelul unei leziuni endoteliale, fiind determinată de agresiuni endotoxinice, microbiene şi hipoxice.

*Sludging*-ul constă într-o aglomerare intraarteriolară de hematii, cu fragmentarea curentului eritrocitar axial, cu încetinirea microcirculaţiei şi apariţia fenomenului Scott-Blair (augmentarea viscozităţii în capilarele fine).

*Sludge*-ul descris de Fahraeus perturbează stabilitatea suspensiilor de hematii, dezechilibrînd starea de curgere fluidă.

Staza venulară duce la încetinirea circulaţiei în teritoriul afectat, cu creşterea presiunii hidrostatice, deschiderea de şunturi, inversare circulatorie cu pătrunderea sîngelui venos în teritoriul arteriolar.

Staza şi hipoxia tulbură funcţionalitatea sfincterului precapilar prin efect mecanic,

Scanned with OKEN Scanner

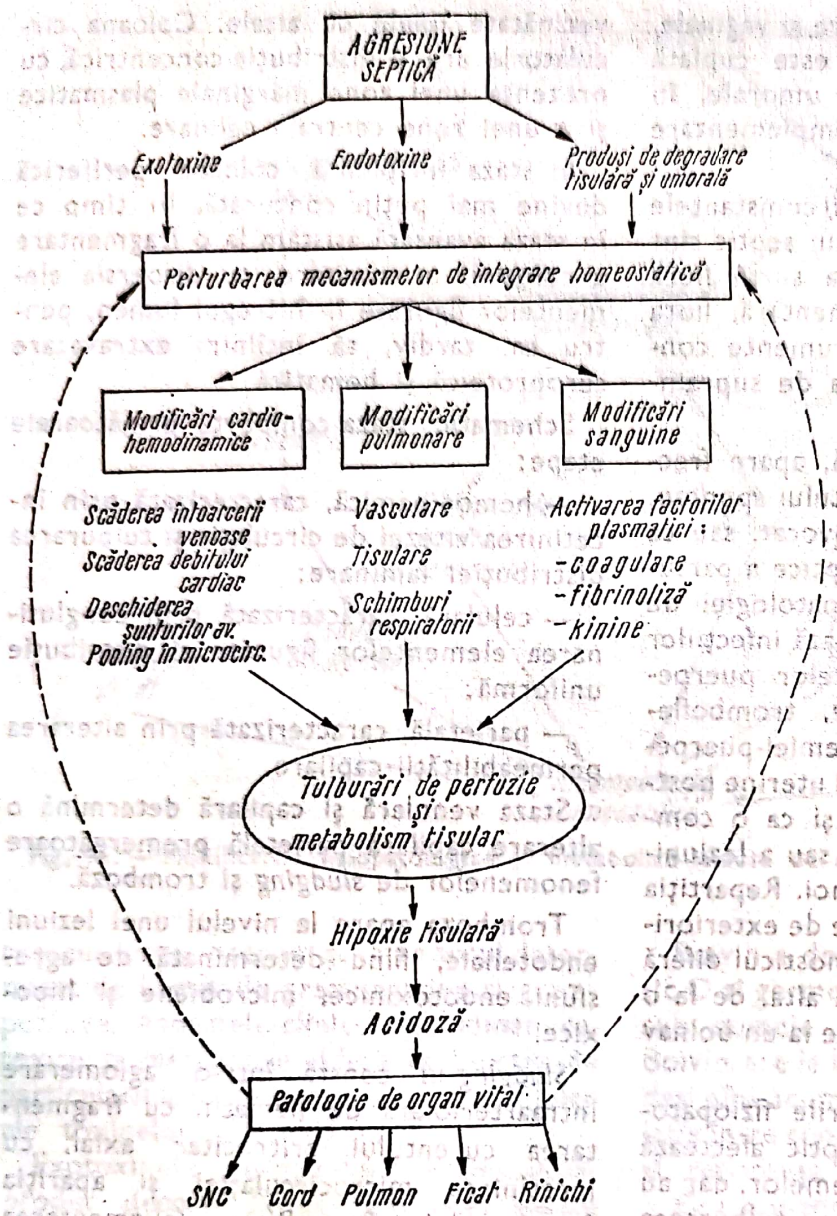



**Fig. 97. — Schema generală a modificărilor apărute în organism în șocul septic.**

hidrostatic, împiedicînd deschiderea acestuia sub influența histaminei și închiderea sub influența noradrenalinei, angiotensinei, kininei și prostaglandinelor. Astfel, se declanșează o adevărată reacție în lanț, ce tulbură circulația capilară, microcirculația limfatică și arteriolară. Această stază duce la modificări reactive endoteliale cu hiperplazie și apariția hipertrofiei mio-epitelioide, cu degenerescență și scleroză conjunctivă a anastomozei arterio-venoase, pe care o transformă într-un adevărat tub rigid privat de controlul autoreglator. Această perturbare complexă microcirculatorie are repercusiuni severe hemato-tisulare, reologice, mergînd pînă la dezagregare morfologică tisulară.

*Aspecte de fiziologie capilară.* Menținerea în limite normale a schimburilor transcapilare joacă un rol fundamental în asigurarea adaptării hemodinamice la diferitele condiții fiziologice și fiziopatologice. Factorii ce generează mișcarea transcapi-

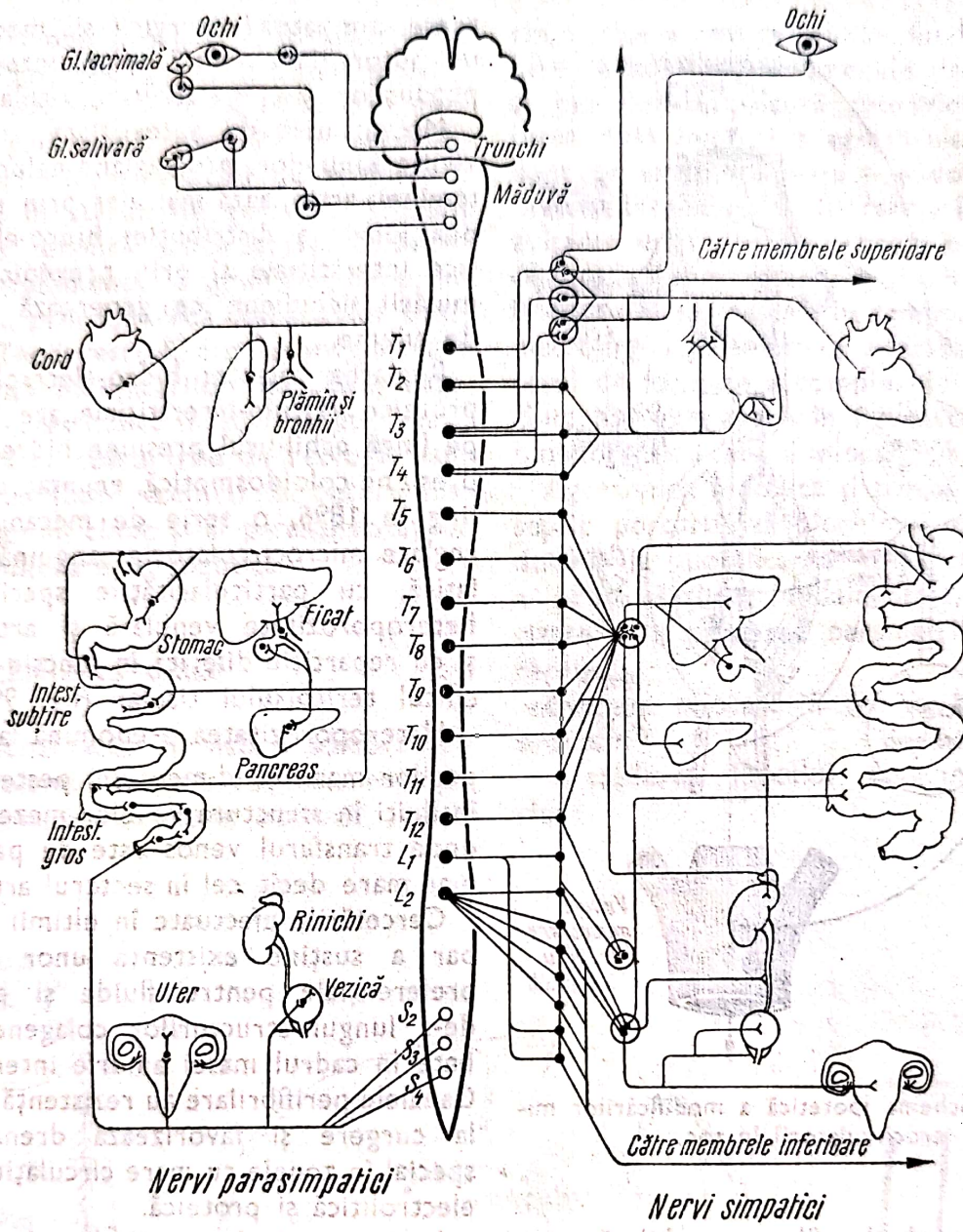



*Fig. 98. — Schema de ansamblu a invervației vegetative.*

lară a fluidelor sînt încadrați în formula lui Starling.

$F = C.F.C. \times (P_c - \pi_{pe} - P_{if} + \pi_{if})$, în care:

C.F.C. = coeficientul de filtrare capilară
$P_c$ = presiunea hidrostatică capilară medie
$\pi_{pe}$ = presiunea coloidosmotică plasmatică
$P_{if}$ = presiunea interstițială hidrostatică
$\pi_{if}$ = presiunea interstițială coloidosmotică

Coeficientul de filtrare capilară definește parametrii hemodinamici de funcționalitate ai capilarului și este influențat de presiunea arterială, presiunea venoasă și rezistența de curgere în sectoarele vasculare pre- și postcapilare.

$$P_c = \frac{P_a + P_v \frac{R_a}{R_v}}{\frac{R_a}{R_v} + 1}$$ (Pappenheimer și Soto, 1948)

în care $R_a$ = rezistența arterială;
$R_v$ = rezistența venoasă.

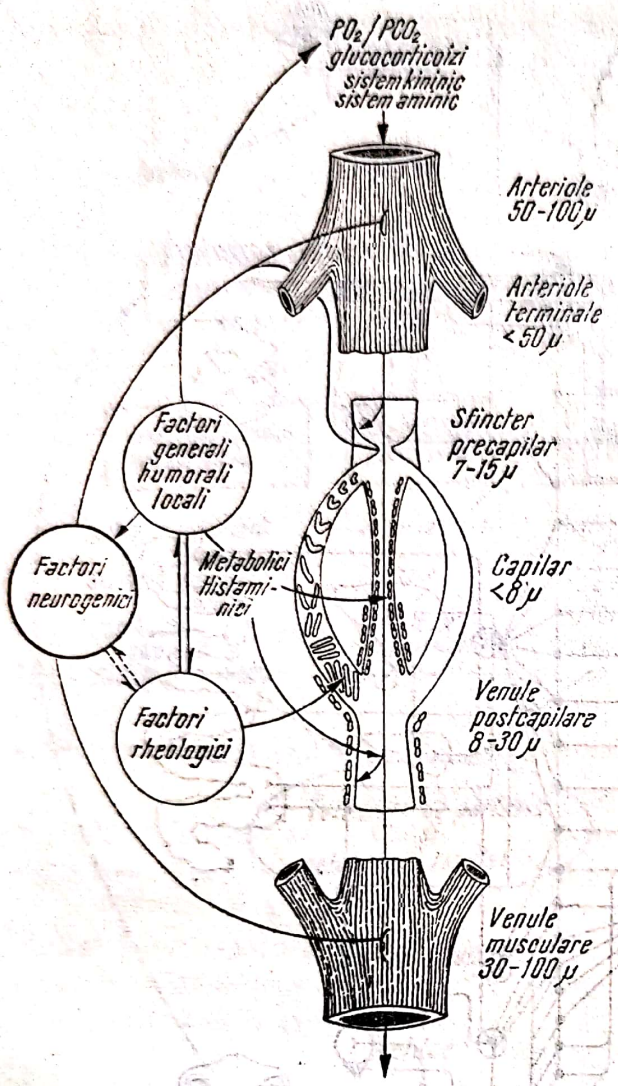



*Fig. 99.* — Schema ipotetică a modificărilor microcirculatorii în şoc.

Coeficientul de filtrare capilară este dependent de:

— mărimea suprafeţei ariei capilare de schimb;

— porozitatea de membrană.

În concluzie, procesul de filtrare este dependent de funcţia microcirculatorie şi, în ultimă instanţă, de adaptarea funcţională a sfincterului precapilar, în timp ce fenomenul de porozitate nu intervine decît în ţesuturile specializate, cum ar fi glandele salivare şi ţesutul adipos.

Reglarea funcţională a schimburilor are la bază mecanisme baro- şi kemoceptoare, simpatoadrenergice şi mecanisme de autoreglare locală, prin intermediul produşilor de metabolism tisular.

Mecanismele de autoreglare, cu intervenţia kininelor, prostaglandinelor şi histaminei, acţionează mai ales prin reglarea poziţională a distribuţiei hidro-electrolitice interstiţiale şi prin prevenirea acumulării lichidiene ce generează apariţia de edeme.

Reglarea balanţei hidro-electrolitice şi proteice vasculo-interstiţiale are la bază, pe lîngă echilibrul presiune hidrostatică / presiune coloidosmotică, enunţat de Starling în 1896, o serie de mecanisme de reglare microcirculatorie sanguină şi limfatică, cu particularităţile specifice de heteroporozitate venulară şi arteriolară şi cu repartiţie diferită în funcţie de specificul teritoriului tisular (fig. 99).

Heteroporozitatea predomină la nivelul porilor mari, cu dimensiuni peste 500 Å, întîlniţi în structura venelor mezenterice, unde transferul venos este de patru ori mai mare decît cel în sectorul arteriolar.

Cercetările efectuate în ultimii trei ani par a susţine existenţa unor circuite preferenţiale pentru fluide şi proteine de-a lungul structurilor colagene înglobate în cadrul masei amorfe interstiţiale. Canalele perifibrilare au rezistenţă minimă la curgere şi favorizează drenajul, în special în zonele cu mare circulaţie hidro-electrolitică şi proteică.

La acest nivel s-ar realiza joncţiunea vasculo-limfatică, cu preluarea şi echilibrarea lichidiană şi proteică interstiţială, către sistemul microcirculator limfatic.

Cercetările pe miometru gravid, efectuate de R. Wynn în 1974, au arătat o serie de particularităţi comportamentale ale ţesutului conjunctiv perivascular şi interfibrilar, ce permit înţelegerea particularităţilor comportamentale ale acestuia în cadrul fenomenelor intense de schimb întîlnite în sarcină. Modificările comportamentului biochimic şi fiziologic ale ţesutului interstiţial induse de steroli

Scanned with OKEN Scanner

și de hormonii proteici trofoblastici stau la baza fenomenelor de acumulare lichidiană și proteică întîlnite în sarcina normală și patologică, explicînd o serie de particularități ale terapiei de echilibrare volemică în stările de gestație. Aceleași modificări explică discordanțele terapeutice în tratamentul disgravidiei de ultim trimestru prin folosirea diureticelor tiazidice. I. Teodorescu-Exarcu acordă o mare importanță modificărilor vasculare, capilare și interstițiale, în șocul septic, care, împreună cu tulburările de reologie sanguină, contribuie esențial la determinismul tabloului clinic și al particularităților de reechilibrare terapeutică.

## Modificările cardiace

Funcționalitatea normală a pompei cardiace, volumul sanguin adecvat, hemodinamica microcirculatorie normală reprezintă cîteva din pîrghiile fundamentale care, alături de fenomenele respiratorii și metabolice, asigură supraviețuirea în lupta dusă împotriva agresorului permanent ce amenință viața — acidoza.

Activitatea contractilă cardiacă este rezultanta unui lanț de procese biochimice ce duc la eliberarea energiei din substrat, la depozitarea acesteia în compuși fosfatici macroergici și, folosirea adecvată în procesul de formare a complexului actomiozinic, așa cum apare în figura ce reflectă bioenergetica celulei miocardice (fig. 100).

Agresiunea hipoxică și toxică din șocul septic perturbează biochimia miocardică, ducînd la modificarea contractilității și a proprietăților fundamentale, exteriorizate prin alterarea parametrilor clinici cardiaci.

Hipoxia miocardică are la bază două procese:

— scăderea fluxului sanguin coronarian;

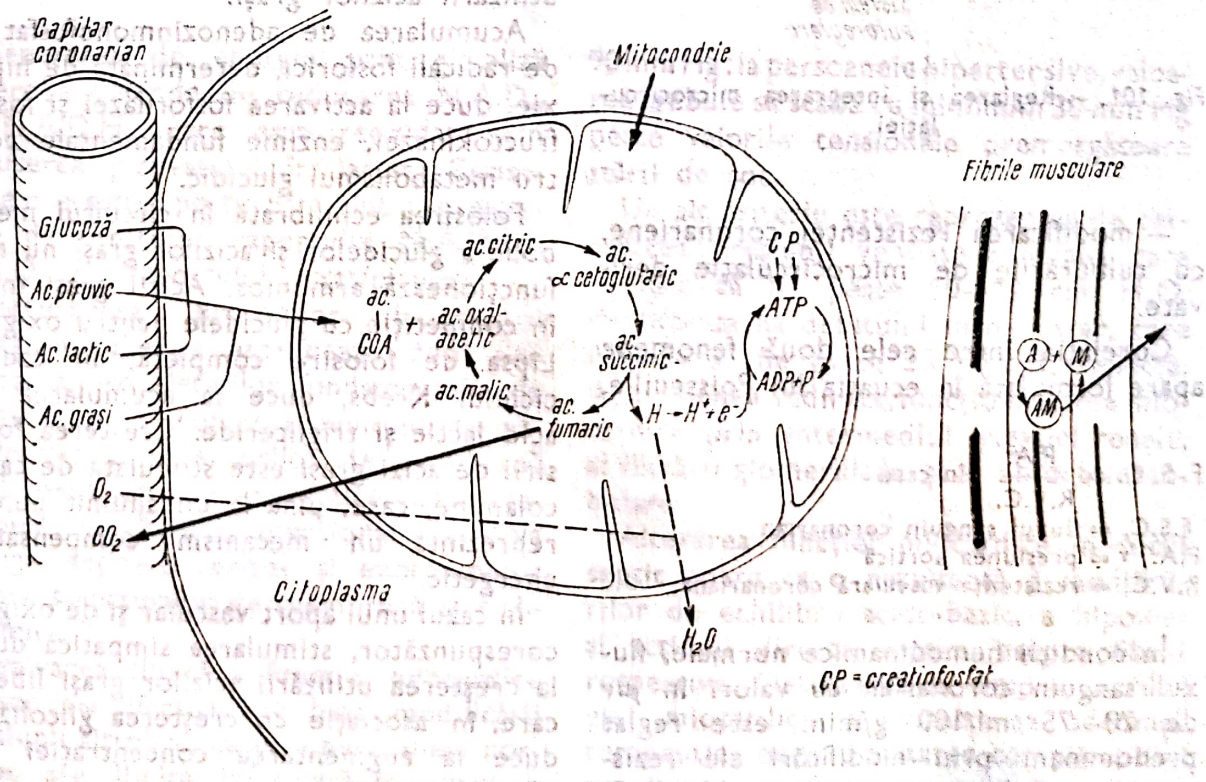



**Fig. 100. — Bioenergetica miocardică.**

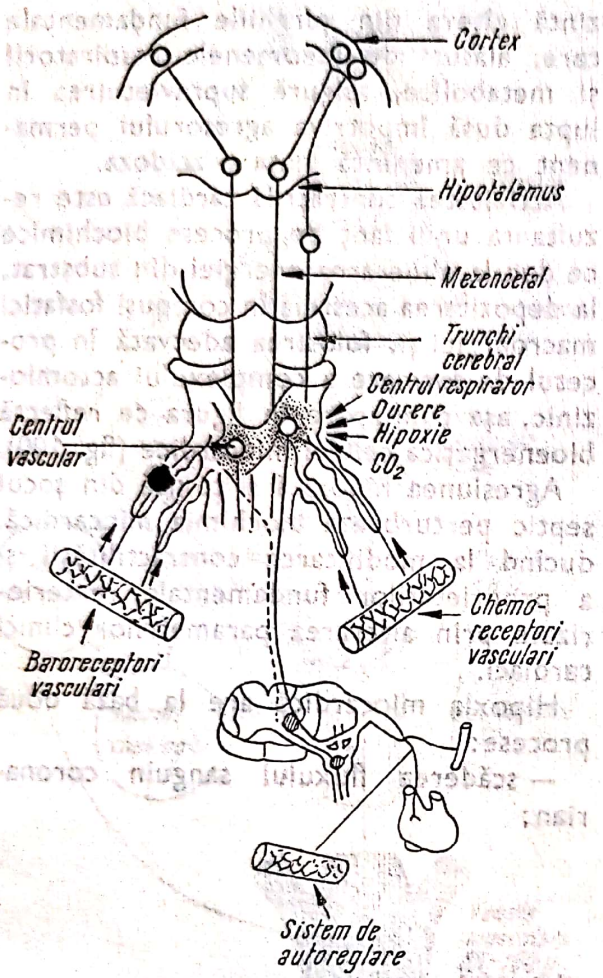



*Fig. 101.* — Reglarea și integrarea microcirculației.

— modificarea rezistenței coronariene, cu tulburările de microcirculație derivate.

Corelația între cele două fenomene apare formulată în ecuația lui Poisseuille.

$$F.S.C. = \frac{P.A.}{R.V.C.}, \text{ în care}$$

F.S.C. = fluxul sanguin coronarian
P.A. = presiunea aortică
R.V.C. = rezistența vasculară coronariană.

În condiții hemodinamice normale, fluxul sanguin coronarian cu valori în jur de 70—75 ml/100 g/min., este reglat predominant prin modificări ale rezistenței vasculare coronariene. Modificările de rezistență vasculară sînt legate de:

— factori exogeni simpatico-catecolici;

— mecanisme endogene autoreglatorii, ce permit adaptarea regională a aportului sanguin în funcție de necesitățile metabolice.

Componenta autoreglatoare este supusă foarte puțin sau, după unii autori deloc, controlului simpatico-adrenergic.

Mediatorii autoreglării par a fi reprezentați de scăderea concentrației de oxigen tisular și de o serie de substanțe elaborate de miocardul ischemic, între care potasiul și grupările adenozinice par a fi demonstrate ca factori importanți. În condițiile șocului septic, fluxul sanguin coronarian poate scădea pînă la 30—50 ml/100 g/min.; chiar dacă scăderile sînt mai puțin marcate, aportul nu asigură necesitățile funcționale impuse de starea hiperdinamică septică.

Așa cum apare din schema bioenergeticii sale, miocardul funcționează ca un organ aerob, de aceea hipoxia duce la creșterea utilizării glucidelor, cu scăderea utilizării acizilor grași.

Acumularea de adenozinmonofosfat și de radicali fosforici, determinată de hipoxie, duce la activarea fosforilazei și fosfofructokinazei, enzime fundamentale pentru metabolismul glucidic.

Folosirea echilibrată în circuitul metabolic a glucidelor și acizilor grași nu mai funcționează armonios. Acizii grași intră în competiție cu glucidele pentru oxigen. Lipsa de folosire completă, în cadrul ciclului Krebs, duce la acumularea de acid lactic și trigliceride. Creșterea folosirii de acizi grași este stimulată de catecolamine, care, pînă la un anumit punct, reprezintă un mecanism compensator energetic.

În cazul unui aport vascular și de oxigen corespunzător, stimularea simpatică duce la creșterea utilizării acizilor grași liberi, care, în asociație cu creșterea glicolizei, duce la augmentarea concentrației de citrat.

Scanned with OKEN Scanner

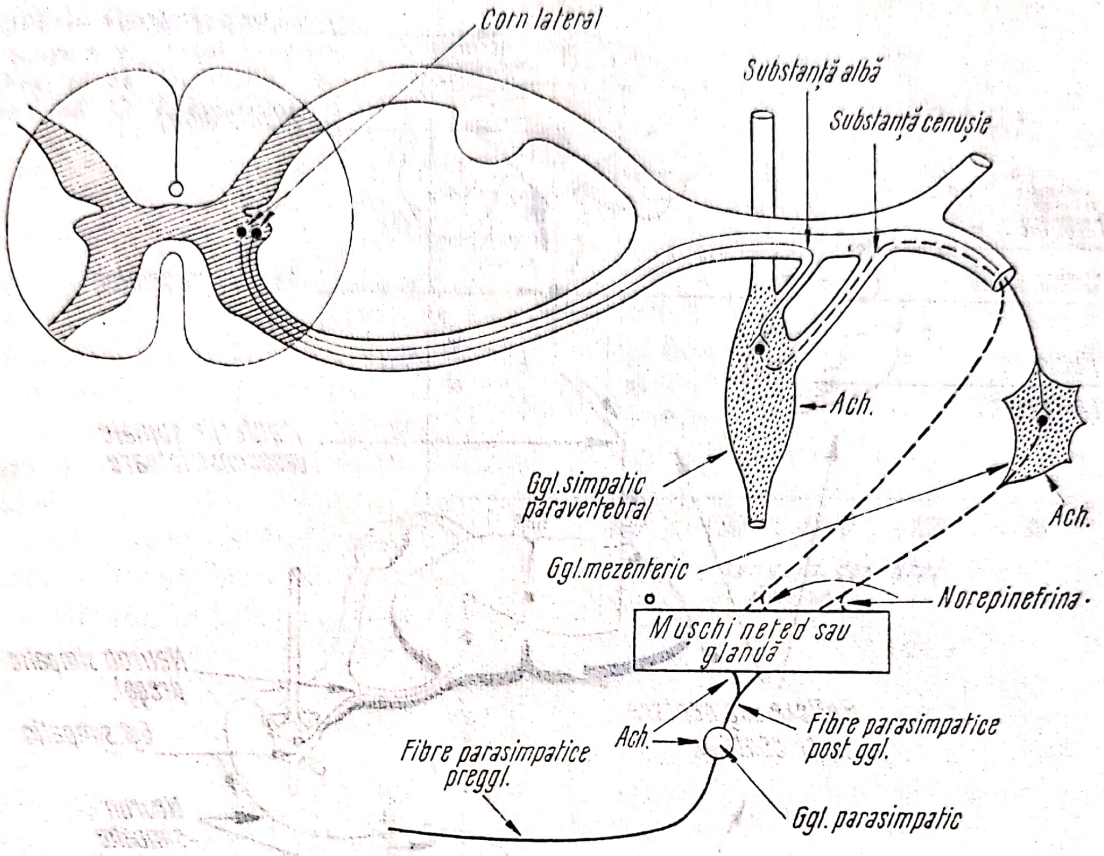



*Fig. 102.* — Influențele nervoase autonome care acționează asupra proceselor fundamentale din glandele endocrine și mușchiul neted din peretele vascular.

Ach-acetilcolina

Generarea de energie prin glicoliză anaerobă depinde de reducerea N.A.D., în N.A.D.H., care este reoxidat prin reducerea piruvatului în lactat. Consecințele acestor perturbări sînt reprezentate de creșterea raportului N.A.D.H./N.A.D. și a raportului lactat/piruvat.

Perturbarea proceselor biochimice energo-metabolice antrenează după sine afectarea proprietăților fundamentale ale cordului și a comportamentului farmacodinamic al receptorilor de membrană și al mecanismelor energetice. La mecanismele biochimice menționate se va adăuga acțiunea endo- și exotoxinelor asupra structurilor de membrană și citoplasmice.

Evaluarea clinică a funcției miocardice în șoc s-a efectuat pe baza modificării presiunii sistolice, care, la persoanele normale, are limita inferioară în jurul a 90 mm Hg; la persoanele hipertensive, valoarea trebuie să scadă cu minimum 30 mm Hg peste valorile tensionale premergătoare stării de șoc.

Un alt criteriu este reprezentat de cercetarea presiunii venoase centrale, care trebuie să fie peste 10—12 cm $H_2O$. Monitorizarea debitului urinar orar, care trebuie să fie peste 25 ml/oră, reflectă, de asemenea, indirect, funcționalitatea miocardică prin intermediul irigației renale, al filtrării glomerulare și al absorbției tubulare.

Alterarea funcției miocardice în șocul septic apare ca o rezultantă a modificărilor de echilibru acido-bazic, a hipoxiei și acțiunii directe septice asupra fibrei respective. Detectarea la timp a patologiei miocardice și corectarea adecvată terapeutică permit evitarea complicațiilor rezultate din afectarea cardiacă.

Scanned with OKEN Scanner

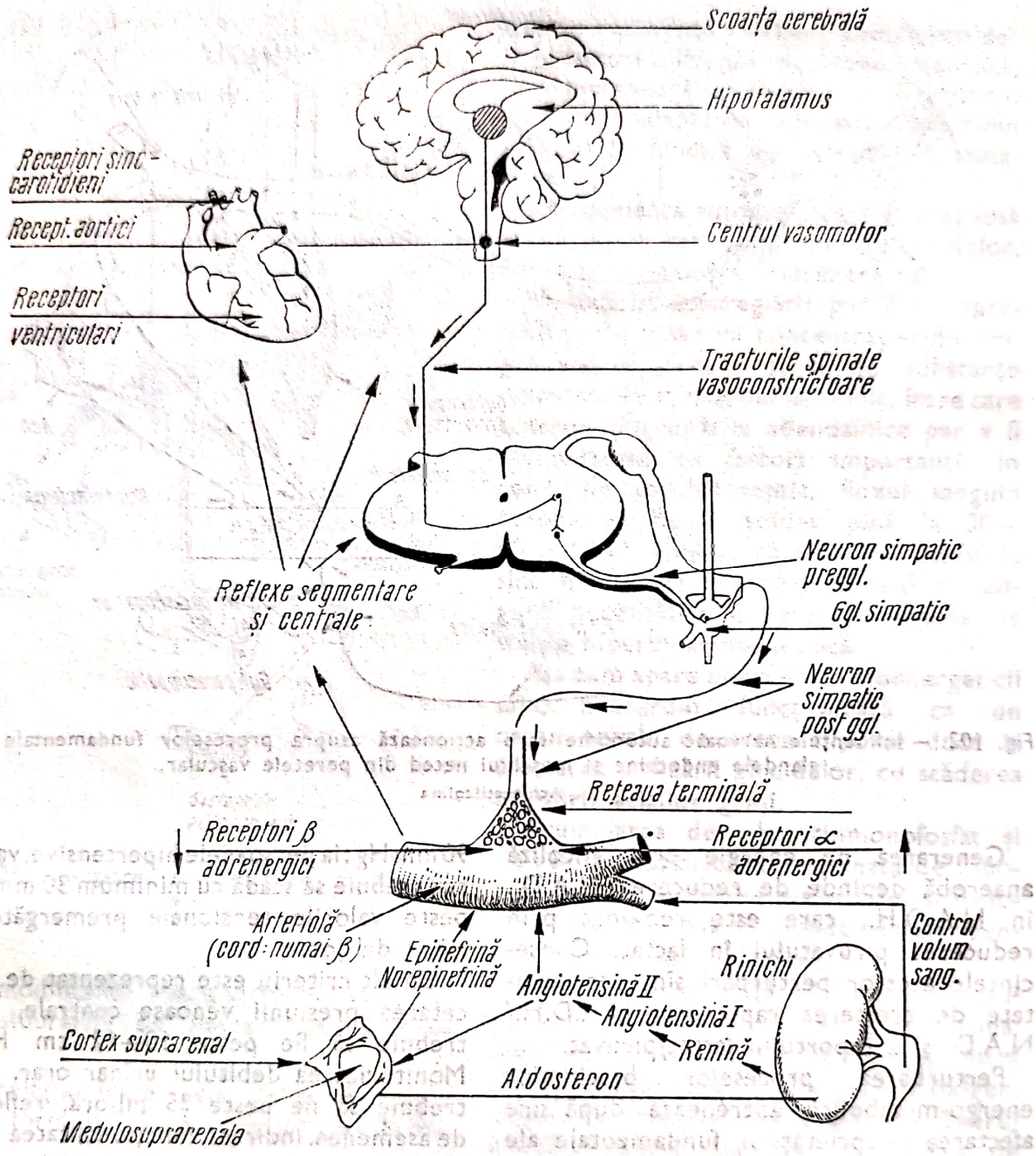



*Fig. 103.* — Mecanismele de reglare a presiunii sanguine (după W. B. Abrams).

## Modificările de hemodinamică cerebrală în șocul septic

Fiziopatologia perturbărilor de circulație cerebrală ocupă un loc de frunte în șocul septic, ea fiind condiționată atît de tulburarea de perfuzie, cît și de modificările metabolice sistemice și cerebrale determinate de transformarea reologiei și biofiziologiei sanguine, precum și de acțiunea directă a toxinelor microbiene asupra componentelor vasculare și parenchimatoase.

Asigurarea unei irigații cerebrale normale are la bază o serie de procese fiziologice:

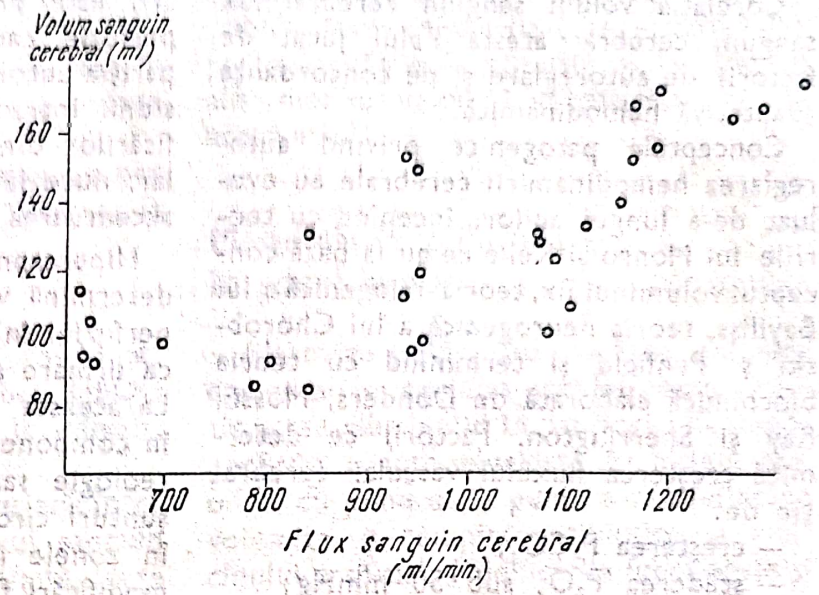



*Fig. 104.* — Relația între volumul sanguin și fluxul sanguin cerebral (după G. Nylin, S. Hedlund, O. Regnstrom).

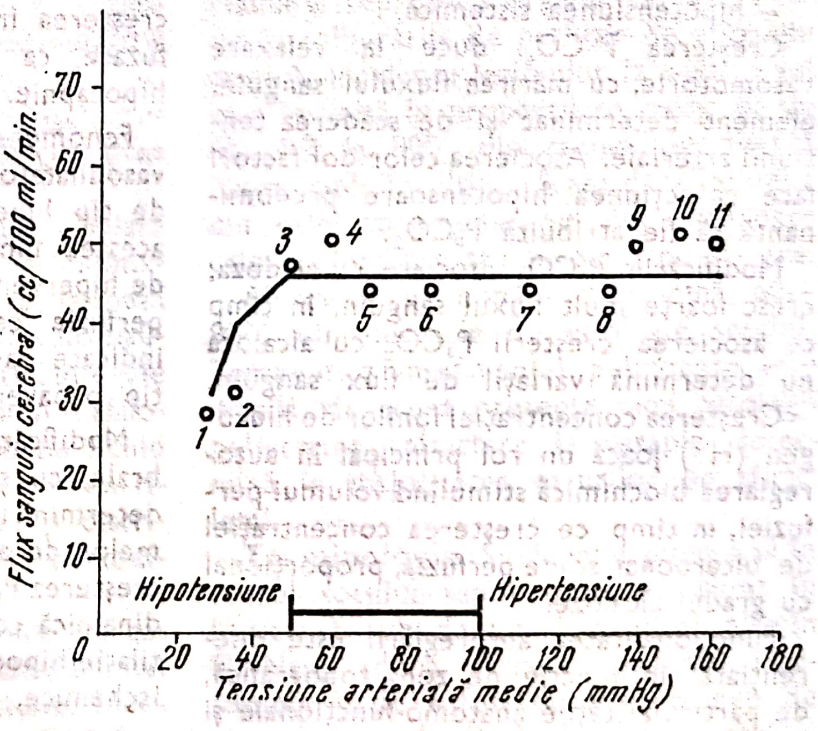



*Fig. 105.* — Raportul între fluxul sanguin-cerebral și presiunea arterială medie (după N.A. Lassen).

— presiunea arterială sistemică;

— autoreglarea hemodinamică intracerebrală;

— biochimia sanguină;

— relația dintre diferitele compartimente funcționale și morfologice cerebrale (sistem vascular, interstițial, lichid cefalorahidian).

Presiunea arterială sistemică intervine în mod direct în reglarea volumului sanguin și a fluxului sanguin cerebral (fig. 104).

Sistemul de autoreglare face ca fluxul sanguin cerebral și volumul sanguin să sufere modificări puțin semnificative la variații ale tensiunii arteriale sistemice între 50 și 150 mm Hg (așa cum reiese din fig. 105).

Scanned with OKEN Scanner

Corelaţia volum sanguin cerebral/flux sanguin cerebral atestă rolul jucat de factorii de autoreglare şi de concordanţa adaptativă hemodinamică.

Conceptele patogenice privind autoreglarea hemodinamicii cerebrale au evoluat de-a lungul anilor, începînd cu teoriile lui Monro şi Kelle ce au la bază conceptul volumului fix, teoria miogenică a lui Baylliss, teoria neurogenică a lui Chorobski şi Penfield şi terminînd cu teoria biochimică elaborată de Donders, Mosso, Ray şi Sherrington. Factorii ce determică creşterea fluxului vascular cerebral ţin de:

— creşterea $P_aCO_2$;
— scăderea $P_aO_2$ sub 50 mmHg;
— acidoza metabolică;
— hipotensiunea sistemică.

Creşterea $P\,CO_2$ duce la relaxare vasomotorie, cu mărirea fluxului sanguin, element determinat şi de scăderea tensiunii arteriale. Asocierea celor doi factori face ca acţiunea hipotensoare predominantă să fie atribuită $P_aCO_2$.

Modificările $P_aCO_2$, asociate cu acidoza, cresc foarte mult fluxul sanguin, în timp ce asocierea creşterii $P_aCO_2$ cu alcaloza nu determină variaţii de flux sanguin.

Creşterea concentraţiei ionilor de hidrogen ($H^+$) joacă un rol principal în autoreglarea biochimică stimulînd volumul perfuziei, în timp ce creşterea concentraţiei de bicarbonat scade perfuzia, proporţional cu gradul alcalozei.

Funcţionalitatea autoreglării este diferenţiată, în funcţie de zona topografică, de particularităţile anatomo-funcţionale şi de patologia zonei respective.

Astfel, în zonele de ischemie asistăm la o scădere marcată a perfuziei, în timp ce în ariile perilezionale, perfuzia creşte disproporţionat cu nevoile, generînd fenomenul cunoscut sub denumirea de hiperperfuzie sau perfuzie luxuriantă. La o anumită intensitate a ischemiei, modificările metabolice duc la relaxare vasomotorie maximă. Fluxul sanguin în aceste arii este proporţional cu presiunea de perfuzie, care, fiind scăzută fie prin dispariţia autoreglării fie prin creşterea presiunii intracraniene, ca urmare a modificărilor din compartimentul extravascular, duce la scăderea fluxului sanguin cu accentuarea modificărilor metabolice.

Hipercapnia, care în circulaţia arterială determină vasodilataţie, duce la scăderea perfuziei în ariile vasculare compromise, ca urmare a tulburărilor de autoreglare. La aceasta se adaugă creşterea presiunii în componentele venoase şi modificări de reologie sanguină. Astfel, sînt generate şunturi circulatorii cu scăderea perfuziei în zonele ischemiate. Pe acest fond de modificări fiziopatologice pot apărea fenomene de tip Robin-Hood, ce constau în creşterea irigaţiei în teritoriile hipoperfuzate, ca urmare a hiperventilaţiei în hipocapnie.

Fenomenele menţionate fac ca asocierea vasodilatatoarelor cerebrale în patologia de tip hipercapnic să fie contraindicate, acestea fiind indicate numai în cazurile de hiperventilaţie cu hipocapnie. În hiperperfuzia cerebrală cu hipercapnie sînt indicate vasoconstrictoarele cerebrale de tip papaverină, noradrenalină.

Modificările biochimiei sanguine cerebrale, cu scăderea $P_aO_2$ sub 50 mmHg, determină intrarea în funcţiune a mecanismelor de autoreglare, care, împreună cu creşterea $P_aCO_2$, asigură adaptarea hemodinamică corectă după modelul hiperventilaţie/hipocapnie/hiperperfuzie în zonele ischemice.

Scăderea $P_aCO_2$ sub 20 mmHg aduce după sine perturbarea adaptării după modelul hipocapnie/hiperperfuzie, antrenînd o hipoperfuzie cu reapariţia fenomenelor de anaerobioză.

Comportamentul celulei nervoase la anoxie este influenţat foarte mult şi de regimul termic în care lucrează.

Astfel, la 38°, creierul nu rezistă decît 4 minute după încetarea perfuziei, pentru

Scanned with OKEN Scanner

ca la 22° să reziste timp de 16 min., iar la 16°, timp de 30 min.

Fenotiazinele joacă un rol adjuvant în scăderea necesităților metabolice induse de hipotermie.

Aceste beneficii ale hipotermiei nu pot fi însă utilizate în terapeutică deoarece la o temperatură sub 28° apar:

— aritmie cardiacă;
— alcaloză metabolică;
— creșterea $CO_2$ dizolvat și combinat;
— devierea la stînga a curbei $HbO_2$;
— creșterea susceptibilității la infecții;
— ileus dinamic etc.

Volumul sanguin cerebral variază între 100 și 150 ml, în timp ce fluxul sanguin cerebral este de 900—1 200 ml/min. Între aceste două elemente există o strînsă corelație, a cărei semnificație este încă departe de a fi exploatată corespunzător în terapeutică.

Hiperventilația scade fluxul sanguin cerebral, în timp ce hipoxia duce la creșterea lui.

Componenta lichidiană extracelulară crește în stările hipoxice, apărînd fenomenele de edem cerebral, ce au la bază modificări ale raporturilor vasculo-tisulare, modificări de flux și distribuție ale lichidului cefalorahidian. Lichidul cefalorahidian, ce cuprinde 120—200 ml lichid subarahnoidian și 25—35 ml lichid ventricular, suferă modificări de flux și distribuție în funcție de perturbările hemodinamice intracelulare.

În concluzie, modificările microcirculatorii cerebrale joacă un rol fundamental în asigurarea adaptării la agresiunea hipoxică. Persistența acesteia sau depășirea posibilităților de compensare aduce perturbări grave microcirculatorii, cu fenomene reologice de *sludge*, C.I.D., extravazare, hiperactivitate și proliferare astrocitară, ce tulbură umplerea vasculară, accentuînd hipoxia și determinînd modificări biochimice ireversibile.

Consecințele terapeutice ale acestor modificări — tulburări de perfuzie, tulburări de autoreglare, tulburări de distribuție între compartimente — derivă din particularitățile funcționale și biochimice ale mecanismelor homeostatice de la acest nivel.

## Modificările pulmonare în șocul septic

Afectarea pulmonară joacă un rol fundamental în evoluția șocului septic. Participarea plămînului în patologia de hipoperfuzie a fost elucidată în ultimii ani, odată cu punerea la punct a reechilibrării volemice, a terapiei antibiotice, a rinichiului artificial. Modificările funcționale și lezionare pulmonare în șoc sînt constante. Plămînul reprezintă organul cel mai afectat în tulburările de perfuzie de etiologie septică. Incidența leziunilor la acest nivel este întîlnită în proporții ce merg de la 60 pînă la 80% din cazuri. Se discută foarte mult în ultimii 5 ani dacă leziunile din celelalte organe nu sînt secundare celor pulmonare sau mediate de acestea.

Afectarea pulmonară determină 60—80% din decesele de etiologie septică. Terapeutica insuficienței pulmonare este dificilă, de aceea prezența unei patologii pulmonare refractare la terapie determină în majoritatea cazurilor un sfîrșit letal.

**Terminologie.** Sindromul pulmonar în cadrul șocului septic apare conturat în literatură sub denumiri diferite: plămîn Da-Nang (după numele localității vietnameze unde a fost descris), plămîn de șoc, sindromul plămînului umed, atelectazie congestivă, sindrom de detresă respiratorie acută, insuficiență pulmonară posttraumatică, sindrom de condensare pulmonară progresivă.

**Morfopatologie.** Macroscopic se constată un plămîn cu o greutate mai mare, cu focare de condensare neregulate, de culoare cenușiu-negricioasă, neaerate. Introducerea forțată de aer îi dă un colorit

roşu-hemoragic. Pe secţiune, suprafaţa pulmonară apare umedă, îmbibată cu sînge sau cu serozitate sanguinolentă.

Microscopic întîlnim congestie intensă capilară, cu alveole atelectaziate şi pline cu lichid sanguinolent sau chiar cu sînge.

Aceste modificări, atît de diferite, exprimă etapele evolutive ale desfăşurării procesului lezional pulmonar în şoc, precum şi participarea gradată în diferite forme de intricare a diferitelor componente structurale şi funcţionale. Modificările lezionale pot fi grupate astfel:

— edem intracelular mai ales la nivelul pneumocitului membranos de tip I;

— edem interstiţial cu prezenţa revărsatelor hematice;

— vezicule de pinocitoză la nivelul celulelor endoteliale şi al pneumocitului de tip I;

— edem intraalveolar cu concentraţie mare de fosfolipoproteine;

— aglomerare mare intracapilară de hematii şi leucocite.

**Clinică.** Evoluţia modificărilor pulmonare are loc, după Gay şi Campam, în 4 stadii:

— stadiul I — de alcaloză respiratorie secundară unei hiperventilaţii, cu reechilibrare hemodinamică determinată de măsurile terapeutice, radiologic plămînul prezentîndu-se fără modificări;

— stadiul II — de stabilizare hemodinamică, secundară resuscitării, şi de instalare a fenomenelor de detresă respiratorie; ceea ce frapează este instalarea perfuziei tisulare, în special la nivelul organelor vitale, reliefată prin cercetarea hemodinamică directă şi indirectă, precum şi scăderea acidozei lactice. Hiperventilaţia persistă, determinînd hipocapnie, tensiunea de oxigen se păstrează în limite normale, crescînd şuntul arteriovenos. După un interval liber de cîteva ore pînă la cîteva zile poate apărea o hipoxie moderată ($P_aO_2 = 60–70$ mmHg), cu creşterea indicelui de şuntare a debitului cardiac, ce poate ajunge la 10—15%. Din acest stadiu, evoluţia poate merge spre remisiune sau spre stadiul următor, de insuficienţă respiratorie progresivă;

— stadiul III — de insuficienţă respiratorie progresivă—, se caracterizează prin conturarea tabloului clinic de insuficienţă pulmonară, cu agravarea hiperventilaţiei, scăderea $P_aO_2$, însoţite de fenomene psiho-nervoase, facies vultuos etc. Radiografia pulmonară arată apariţia de opacităţi ce tind să se extindă progresiv şi să confluieze, evocînd tabloul bronhopneumoniei. În această fază, valoarea şuntului pulmonar atinge 30—60% din debitul cardiac. Biochimic, asistăm la o creştere a lactacidemiei şi la fenomene de hipoxemie;

— stadiul IV (terminal) are la bază anoxia severă, creşterea brutală a acidului lactic, scăderea pH-ului, creşterea $P_aCO_2$, invazie bacteriană pulmonară, alterare a funcţiei cardiace, evidenţiate electrocardiografic prin modificări de ritm, de repolarizare. Clinic, aceste modificări complexe determină obnubilare, tahipnee, ancombrare bronşică, iar decesul survine prin stop cardiac, precedat uneori de o fază scurtă de bradipnee.

**Patogenie.** Elementul fundamental în plămînul de şoc este reprezentat de şuntul dreapta-stînga ce tulbură hematoza. Acesta are la bază deschiderea şunturilor arteriovenoase precapilare şi perfuzia alveolelor neventilate. Microcirculaţia pulmonară trebuie concepută ca un sistem circulator trisistemic, ce cuprinde sistemul vaselor pulmonare, bronşice şi limfatice. Acest sistem microcirculator, a cărui unitate de bază este lobulul pulmonar, permite explicarea complexităţii dinamicii lezionale.

Prezentarea succintă a cîtorva noţiuni de morfologie facilitează înţelegerea aspectelor etio-patogenice.

Bariera hemato-aeriană ce cuprinde structurile interpuse între aerul alveolar şi torentul sanguin este compusă din celule alveolare de înveliş, structuri interstiţiale, celule endoteliale şi capilare sanguine.

Scanned with OKEN Scanner

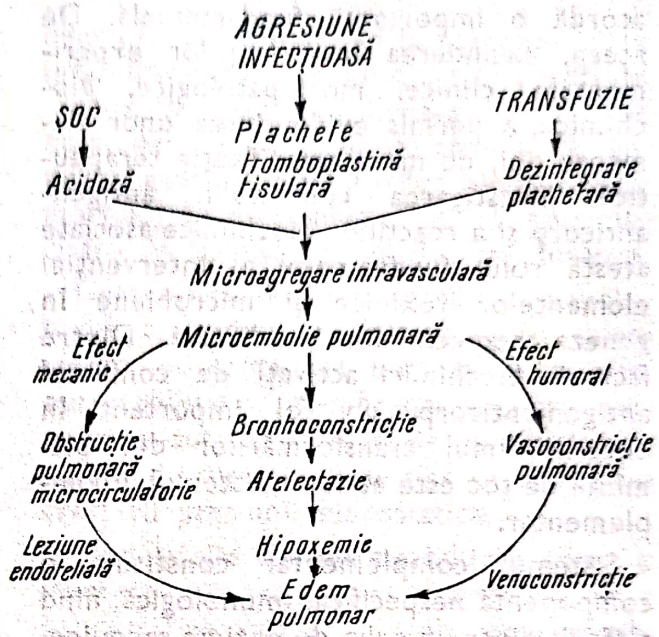



*Fig. 106.* — Mecanismele fiziopatologice în plămînul de șoc de etiologie infecțioasă.

Septul interalveolar, peretele despărțitor între două lumene alveolare este compus din celulele alveolare ce tapetează respectivele alveole și trama conjunctivo-vasculară subepitelială.

Peretele alveolar delimitează alveola și constă din epiteliu conjunctiv de suport, structuri vasculare subiacente ce vin în contact cu septul interalveolar, pleura, căile aeriene, vasele pulmonare.

Sistemul microcirculator bronșic cuprinde o rețea arteriolară anastomozată în interiorul peretelui și o rețea venoasă dispusă peribronșic.

Rețeaua microcirculatorie pulmonară conține numeroase ramificații dispuse perialveolar, a căror distribuție debutează peribronhiolar. Deci, sistemul arteriolar este dispus preferențial central, intralobular, în timp ce rețeaua venoasă este așezată mai ales periferic, cu ramurile colectoare situate în spațiile interlobulare, intersegmentare ș.a.m.d.

Distribuția limfatică a fost confirmată pînă la nivel lobular, distingîndu-se o rețea superficială subpleurală și una profundă, pulmonară, parenchimatoasă, peribronho-vasculară. Această complexitate morfologică și funcțională microcirculatorie, precum și particularitățile comportamentale ale structurilor alveolare și interstițiale, în special ale pneumocitului de tip 1 sau membranos și ale celui de tip 2 sau granulos, alături de celulele reticuloendoteliale și macrofage, explică particularitățile reactive ale plămînului în stările de șoc.

**Fiziopatologie.** Leziunea incipientă în tulburarea de perfuzie este reprezentată de edemul interstițial, care este exponentul dezechilibrului hemodinamic ce afectează relațiile vas-interstițiu (fig. 106).

Modificările hemodinamice cuprind:

— vasoconstricție, mai ales în teritoriul perilobular;

— stază venulară;

— modificări reologice sanguine (*sludge*, ecremaj);

— modificări fluido-coagulante de tip C.I.D. (microtromboze și microembolii fibrinoase).

Secundar acestor fenomene se instalează edemul alveolar cu transsudare fosfolipoproteică și cu o lipsă de resorbție proteică limfatică, ca urmare a perturbărilor microcirculatorii. În ultimii ani, modificărilor hemodinamice și de funcționalitate pulmonară în șocul septic li se

acordă o importanţă fundamentală. De aceea, extinderea investigaţiilor experimentale, clinice, morfopatologice, biochimice, a permis evidenţierea unor elemente noi, de mare semnificaţie terapeutică. Investigarea conflictului antigen-anticorp şi a reacţiilor biochimice asociate atestă rolul fundamental al intervenţiei elementelor toxinice şi microbiene în geneza respectivelor modificări. Dintre factorii biochimici activaţi de conflictul antigen-anticorp, un rol important în determinismul transformărilor din plămînul de şoc este atribuit sistemului complementar.

Sistemul complementar constituie o componentă nespecifică, imunologică, fiind alcătuit dintr-un grup de enzime sanguine, care, acţionînd împreună cu anticorpii sau alţi factori, joacă un rol important în medierea mecanismelor imuno-alergice. Agresiunea biologică (microbiană, fungică, de transplant etc.) determină activarea complementului atît prin intermediul cuplării cu anticorpii, cît şi prin mecanisme celulare directe şi indirecte.

Cuplarea antigenului cu anticorpul determină activarea complementară în lanţ, iar limitarea desfăşurării cascadice a fenomenelor pare a ţine de fixarea fracţiunilor complementare pe suprafaţa celulelor microbiene cuplate cu anticorpi. Astfel, anticorpii îndeplinesc următoarele trei funcţii mari, în corelaţie funcţională cu sistemul complementar:

— recunoaşterea şi individualizarea agresiunii;

— activarea sistemului complementar;

— fixarea complementului pe suprafaţa celulei invadante.

Sistematizînd funcţiile complementului, putem limita rolurile lui la:

— recunoaşterea anticorpilor ce au detectat agentul patogen, prin intermediul structurilor alosterice specifice;

— fixarea prin situsuri specifice pe suprafaţa structurii antigenice;

— acţiune minimă sau absentă asupra componentelor structurale ale gazdei prin procesele de autolimitare, distrucţie enzimatică, fixare pe complexele antigen-anticorp.

Se cunosc 9 fracţiuni complementare numerotate de la $C_1$ pînă la $C_9$, cu existenţa unor subgrupe; de exemplu în cadrul grupei $C_1$ există $C_{1q}$, $C_{1r}$, $C_{1s}$.

Subunităţile complementare sînt unite între ele prin intermediul calciului.

Funcţia de recunoaştere este îndeplinită de fracţiunea $C_{1q}$ ce se combină cu imunoglobulinele legate de antigen. Această legare stă la baza reacţiei de fixare a complementului.

IgM şi IgG fixează $C_1$, în timp de IgA, IgD şi IgE nu fixează complementul. IgM fixează moleculă la moleculă, în timp ce IgG cuplează complementul după solidarizarea a două molecule cărora le corespunde o moleculă de $C_1$.

Funcţia de activare este deţinută de fracţiunea $C_{1s}$ ce joacă rolul de potenţare între $C_{1q}$ şi $C_{1r}$.

Odată realizată activarea, se declanşează fenomenul de activare cascadică $C_4$, $C_2$, $C_3$, $C_5$ ş.a.m.d.

Activarea $C_{1s}$ pare a fi atribuită modificărilor de formă a moleculei anticorpului, determinată de cuplarea cu antigenul.

Secvenţele de activare încep în momentul agresiunii celulare; fracţiunea $C_6$ joacă rol de stabilizator al fenomenelor de distrucţie celulară ce se instalează în momentul activării $C_5$.

Activarea $C_8$, $C_9$ ar sta la baza lizei celulei patologice.

O altă cale de activare complementară este cea properdinică, descrisă de Pillemer, care reprezintă mecanismul natural de activare imună. Componentele structurale ale germenilor grampozitivi şi gramnegativi activează complementul prin intermediul căii properdinice.

Odată activat sistemul properdinic, acesta se fixează pe suprafaţa celulei bac-

Scanned with OKEN Scanner

teriene și declanșează activarea complementară cu producerea de $C_{3b}$.

Sistemul properdinic are două componente activatorii, una ce acționează pe $C_3$ și alta pe $C_5$.

Agregatele de imunoglobuline par a interveni în declanșarea activării complementare.

În concluzie, sistemul complementar joacă un rol important în procesele de apărare antiinfecțioasă, participînd atît la mecanismele imune, cît și la mecanismele biochimice ce mediază reacția inflamatorie celulară și umorală, constituind o componentă fundamentală a răspunsului inflamator.

Datele experimentale acumulate în ultimii 2—3 ani susțin tot mai mult rolul jucat de acest sistem în modificările pulmonare, vasculare și funcționale din șocul septic. Acestea țin de particularitățile reactive ale endoteliului pulmonar, care este foarte sensibil la acțiunea complexelor antigen-anticorp. Bogăția în mediatori biochimici a structurilor endoteliale pulmonare și a structurilor pneumocitare și reticulo-endoteliale declanșează o serie de modificări microcirculatorii și imunobiologice, a căror evoluție progresează rapid și ireversibil, în lipsa unei corecții terapeutice precoce și corespunzătoare. Conflictul antigen-anticorp cu modificările microcirculatorii și de C.I.D. de la nivelul plămînului reprezintă elemente fiziopatologice fundamentale ce explică o parte din fenomenele întîlnite în plămînul de șoc.

Un aspect foarte disputat este reprezentat de importanța factorului iatrogen și de reechilibrare volemică, care după mulți autori ar avea un rol foarte important în apariția și evoluția nefavorabilă a sindromului.

Datele acumulate în ultimii doi ani susțin că reechilibrarea volemică precoce însoțită de medicație vasoactivă și măsuri terapeutice corespunzătoare, adresate focarului septic, ar fi un gest terapeutic fundamental, ce contribuie la reversibilitatea leziunilor, atunci cînd ele sînt surprinse înainte de instalarea blocajului circulator pulmonar cu formarea de trombi plachetari și apariția modificărilor biochimice și morfologice de la nivelul celulei pneumocitare, în special pneumocitul membranos.

Cercetările de permeabilitate cu ajutorul trasorilor și microscopului electronic au arătat că porozitatea și deci permeabilitatea membranei capilare pulmonare suferă o serie de modificări în stările de hipoxie, mai ales ca urmare a creșterii presiunii hidrostatice.

Modificările de permeabilitate atrag o creștere a concentrației macromoleculare în spațiul pericapilar, cu tulburarea resorbției în microcirculația pulmonară, bronșică și limfatică, cu afectarea schimburilor vasculo-interstițiale și acumularea de exsudat sero-proteic.

Cercetările experimentale ale lui Pietra și colab. din 1971—1973 au arătat că la baza creșterii presiunii hidrostatice stă vasoconstricția venulară, determinată de bradikinină, prostaglandine și alți mediatori vasculotropi.

Toxinele microbiene și în special endotoxina, studiată mai ales experimental, ar acționa asupra microcirculației sistemice, în general, și pulmonare, în special, prin activarea factorilor endogeni (Hageman, kininogeni), alterarea endotelială capilară, leucocitară și trombocitară, cu eliberare de substanțe vasoactive, proteolitice, polipeptidice. Este demonstrat că la baza fenomenului Schwartzmann stau procesele de sechestrare leuco-trombocitară, cu dezintegrare și activare coagulantă și fibrinolitică.

Intricarea acțiunii multiplilor factori vasculotropi — histamină, kinină, prostaglandine, catecolamine — dă naștere la tulburări profunde microcirculatorii cu șuntare arterio-venoasă, la dereglare a raportului ventilație/perfuzie și la hipertensiune pulmonară.

Scanned with OKEN Scanner

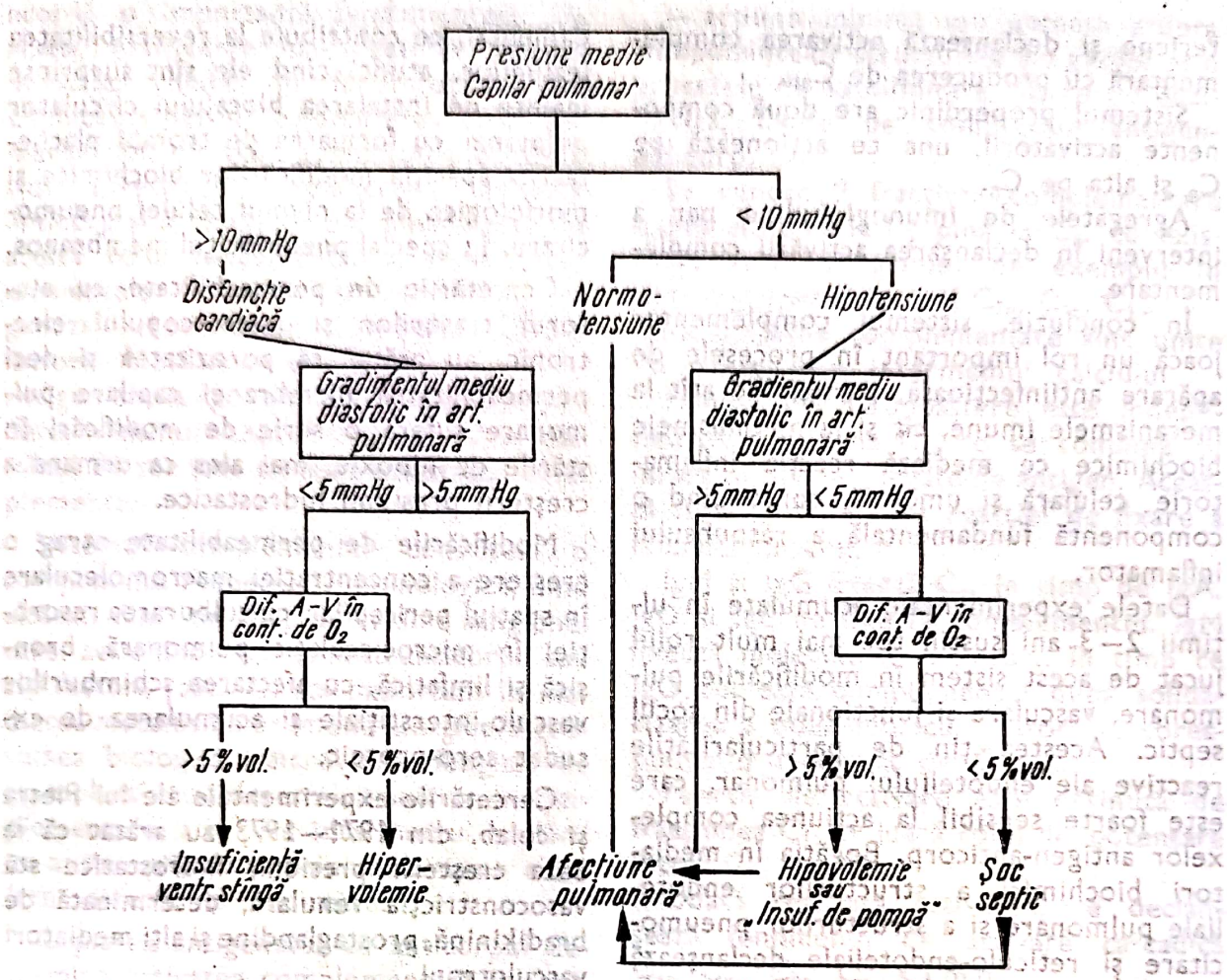



**Fig. 107. — Participarea factorilor cardiaci și pulmonari în determinarea insuficienței respiratorii acute (după P.M. Stevens).**

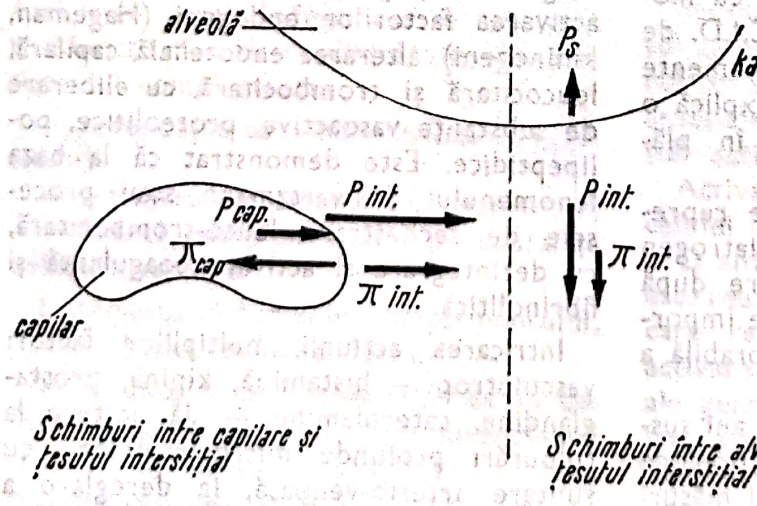



**Fig. 108. — Factorii ce controlează schimbul între capilar/interstițiu și alveolă.**

$Q = Kc\ (P_{cap} - P_{int}) - \pi_{pl} - \pi_{int})$ : Kc — coeficient de permeabilitate a barierei endoteliale; $P_{cap}$ = presiunea capilară pulmonară (8—10 torr); $P_{int}$ = presiunea hidrostatică a fluidului interstițial, probabil negativă, este estimată la 12 torr; $\pi_{pl}$ = presiunea oncotică a plasmei — 25 torr. Consecințele asupra gazelor sanguine ale unui șunt de 25%: *a* — fără hiperventilație compensatorie; *b* — cu hiperventilație compensatorie. $SaO_2$ este calculată grație formulei $SaO_2 = (Q1Sc_1 + Q2Sc_2)\ Q1 + Q2$. $PaO_2$ este apoi determinată plecînd de la $SaO_2$ prin intermediul diagramei lui Severinghans. Se constată că hiperventilația face să treacă $PaO_2$ doar de la 60 la 65 torr, pe cînd $PaCO_2$ trece de la 41,5 la 26,5 torr.

$\pi_{int}$ = presiunea oncotică a lichidului interstiţial — 3 torr

| | Edem pulmonar lezional | Edem pulmonar nelezional |
|---|---|---|
| — Perete alveolo-capilar | lezat | normal |
| — Presiunea alveolo-capilară în torr | normal | + de 30 torr |
| — Presiunea în lichid de edem | > de 30 | < de 30 |
| — Hematii în lichid de edem | 0 | + |
| — Sediul edemului iniţial | închiderea alveolară | ramuri bronho-alveolare |
| — Volum sanguin total | normal | crescut |
| — Sechele | + | 0 |

Diferenţa dintre edemul pulmonar lezional şi nelezional

| | Unităţi | V | C | a |
|---|---|---|---|---|
| $PO_2$ | torr | 40 | 110 | 95 |
| $SO_2$ | % | 85 | 97,5 | 97 |
| $CO_2$ | vol. 100 ml | 15 | 20 | 20 |
| $PCO_2$ | torr | 46 | 40 | 40 |

Concentraţia gazelor sanguine

| | $PO_2$ | $SO_2$ | $PCO_2$ |
|---|---|---|---|
| V | 40 | 75 | 46 |
| $A_1$ | 110 | — | 40 |
| $A_2$ | 40 | — | 46 |
| $C_1$ | 110 | 98 | 40 |
| $C_2$ | 40 | 75 | 46 |
| a | 60 | 92 | 41,5 |

a

| | $PO_2$ | $SO_2$ | $PCO_2$ |
|---|---|---|---|
| V | 40 | 75 | 46 |
| $A_1$ | 130 | — | 20 |
| $A_2$ | 40 | — | 46 |
| $C_1$ | 130 | 98,5 | 20 |
| $C_2$ | 40 | 75 | 46 |
| a | 64 | 92,5 | 26,5 |

b

Adăugarea la aceste modificări hemodinamice a bronhoconstricţiei, exsudării interstiţiale, diminuării surfactantului alveolar şi alterărilor biochimice fundamentale explică complexitatea patologiei ce caracterizează plămînul de şoc. Această enumerare succintă de secvenţe fiziopatologice atestă concludent numeroasele verigi ce participă la declanşarea şi întreţinerea insuficienţei pulmonare întîlnite în şocul infecţios, în general, şi în şocul infecţios obstetrical, în special.

Sindromul de detresă respiratorie acută din patologia infecţioasă gravidică apare ca urmare a agresiunii microbiene, virale,

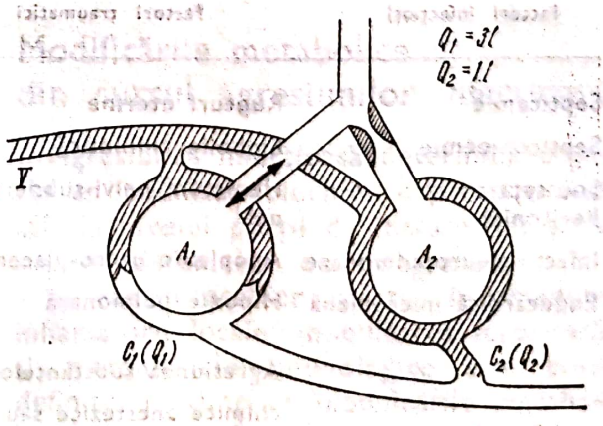



*Fig. 109.* — Modificările ventilatorii cu repercusiunile lor vasculo-alveolare.
$Q_1$ şi $Q_2$ = debite ventilatorii; $C_1$ şi $C_2$ = debite circulatorii.

chimice şi hipoxice asupra parenchimului pulmonar, afectînd în grade diferite componentele acestuia. Exteriorizarea clinică îmbracă adesea forma unei insuficienţe cardio-respiratorii, în care diferenţierea celor două componente, pulmonară şi cardiacă, este dificilă. Nosologic, acest sindrom este caracterizat prin prezenţa edemului pulmonar şi a cortegiului clinic însoţitor, variabil de la o bolnavă la alta şi de la o etapă la alta.

În practică, diferenţierea dintre fenomenele de detresă respiratorie prin patologie pulmonară şi fenomenele de insuficienţă cardiacă stîngă este aproape imposibilă, de aceea se impune ca în toate cazurile cu fenomene de insuficienţă respiratorie acută, apărute în complicaţiile infecţioase gravido-puerperale, să se efectueze explorarea şi monitorizarea complexă respiratorie şi cardiacă.

Criteriile anamnestice, ca dispneea instalată brusc, la o femeie fără antecedente de patologie cardiacă, fără modificări de ECG sau enzimatice caracteristice infarctului de miocard, cu scăderea marcată a $P_aO_2$ în condiţiile normale, fără aport de oxigen, cu semne stetacustice pulmonare şi modificări radiologice neconturate, nu permit totdeauna diferenţierea celor două entităţi. Diagnosticul de certitudine este pus în multe cazuri retrospectiv. Prezentarea unui tabel sinoptic al simptomatologiei diferenţiate pe cazuri, cu şi fără insuficienţă ventriculară stîngă (I.V.S.), permite evaluarea importanţei lor în diferenţierea celor două sindroame.

*Tabelul 45*

| Semne | Cazuri fără I.V.S. | Cazuri cu I.V.S. |
|---|---|---|
| Tahicardie (120—130/min). | 100% | 100% |
| Hipertermie peste 37° | 60% | 50% |
| Turgescenţă jugulară | 20% | 25% |
| Hepatomegalie | 50% | 25% |
| Edem periferic | 10% | 50% |
| Raluri difuze | 80% | 70% |
| Cardiomegalie | 25% | 50% |
| Ritm de galop | 50% | 75% |
| Modificări ECG | Necaracteristice | |
| Modificări radiografice | Necaracteristice | |

*Tabelul 46*

**Circumstanţele etiologice ale detresei respiratorii în practica obstetricală**

| Factori infecţioşi | Factori traumatici | Factori terapeutici |
|---|---|---|
| Septicemie | Rupturi uterine | Supraîncărcare volemică |
| Septicopioemie | Embolie amniotică | Incompatibilitate imunologică transfuzională |
| Şoc septic | Hematom pelvi-subperitoneal | Administrare de sînge vechi |
| Peritonită | | |
| Infecţii pleuropulmonare | Apoplexie utero-placentară | Fenomene imunoalergice la macromolecule |
| Endocardită microbiană | Hipoxie pulmonară | Fenomene toxice secundare administrării de oxigen în concentraţii mari |
| | Agresiunea substanţelor chimice anestezice sau de altă natură | Aspiraţii traumatice |
| | | Perturbări proteice şi hidroelectrolitice plasmatice complexe |
| | | Corecţii volemice şi hematologice tardive sau neadecvate |

Scanned with OKEN Scanner

În obstetrică, detresa respiratorie poate apărea la gravidele fără patologie cardio-respiratorie în antecedente sau la gravide cu patologie cardiacă sau respiratorie cronică.

În lipsa unei afecțiuni preexistente, cauzele cele mai frecvente ale sindromului plămînului de șoc sînt reprezentate de agresiunea infecțioasă, hipoxie, agresiunea imunoalergică, microtromboză.

Contextul clinic în care întîlnim aceste exponente patogenice și lezionale este foarte divers, mergînd de la avortul septic, oul mort reținut, sîngerările prin patologie de inserție și decolare placentară, infecțiile postpartum și postoperație cezariană, patologia de reechilibrare (sînge vechi, sînge incompatibil, administrare excesivă volemică), patologia anestezică, complicațiile perioadei post-anestezice etc.

Această diversitate etiologică și patologică face dificilă, în multe cazuri, depistarea *trigger*-ului și a desfășurării cercurilor vicioase patologice. În multe cazuri, întîlnim asocieri de componente infecțioase, imuno-alergice, microembolice, iatrogene, care fac dificilă diferențierea etiologică și individualizarea corectă a terapiei.

Un aspect particular este reprezentat de cazurile cu sindrom de insuficiență respiratorie acută, declanșată de participarea mixtă a tulburărilor de microcirculație și a infecției supraadăugate. În aceste situații, asocierile patogene fac dificilă ierarhizarea terapeutică, iar prognosticul este, deseori, grav și ireversibil.

*Tabelul 47*

**Criteriile de intubație traheală și ventilație asistată în detresa respiratorie acută**

| | |
|---|---|
| Ritm respirator | > 35/minut |
| Tidal volum | < 5 ml/kg |
| Capacitate vitală | < 15 ml/kg |
| $P_aO_2$ | < 60 mmHg |
| $P_AO_2 - P_aO_2$ | > 400 mmHg |
| Șunt pulmonar | > 25% |
| $P_aCO_2$ | > 55 mmHg |

Agresiunile complexe — microbiană, hipoxică, toxică — afectează întregul sistem microcirculator, precum și biochimia și fiziologia tuturor parenchimelor vitale, ceea ce face ca insuficiența pulmonară să apară ca sindrom corelativ, mai mult sau mai puțin pregnant, în cadrul unor entități de insuficiență parenchimatoasă diversă, cum ar fi I.R.A., sindromul hepato-nefretic, toxiinfecțios, sindromul de insuficiență cardiacă etc.

Un studiu efectuat, în cadrul Clinicii Polizu, de Anca Dumitrescu și colab. și publicat în 1977, cuprinde un număr de 159 de bolnave cu șoc septic, internate în perioada 1970—1975, din care 31 au prezentat fenomene de insuficiență respiratorie acută. Repartiția procentuală arată că la 19% din cazurile internate s-a constatat sindromul pulmonar, confirmat clinic și radiologic.

Discordanța statistică privind mortalitatea prezentată în numeroasele publicații ține de omogenitatea eșantionului, de reactivitatea bolnavelor, repartizate pe grupe de vîrstă, entități patologice, etiologia sindromului, conduita terapeutică adoptată.

În statistica publicată de Anca Dumitrescu și colab. mortalitatea este de 19%, în timp ce alți autori dau cifre cuprinse între 60—80%.

## Modificările metabolice din cursul agresiunilor infecțioase

Agresiunea infecțioasă determină o serie de modificări biochimice și metabolice atît la nivelul porții de intrare, cît și la nivelul sistemelor de integrare

În cadrul acestor reacții, fenomenele inflamatorii locale, mobilizarea fagocitară și mecanismele imunologice sînt bine definite, în timp ce modificările metabolice asociate infecției și care asigură suportul adaptativ bioenergetic sînt mai puțin conturate.

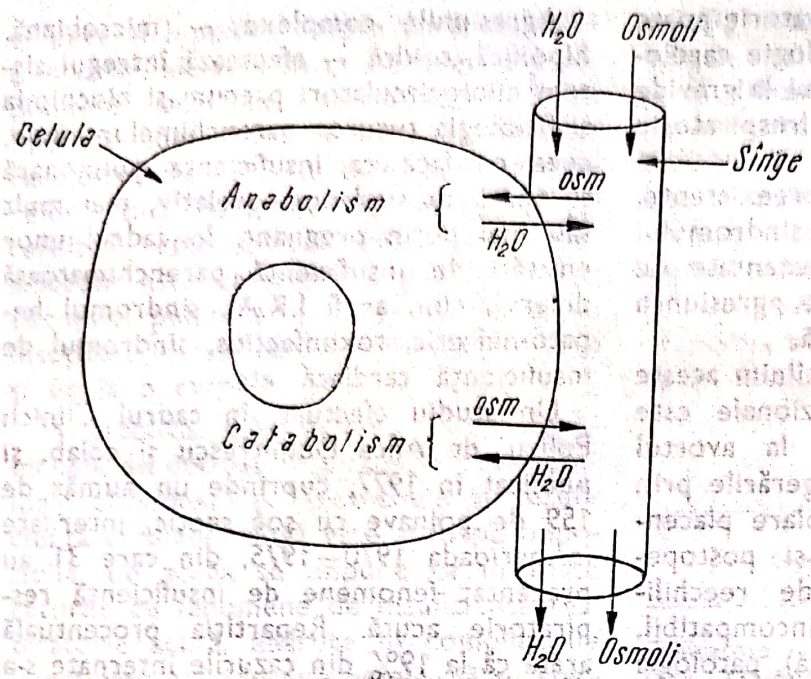



Fig. 110. — Schimburile osmotice celulare şi vasculare.

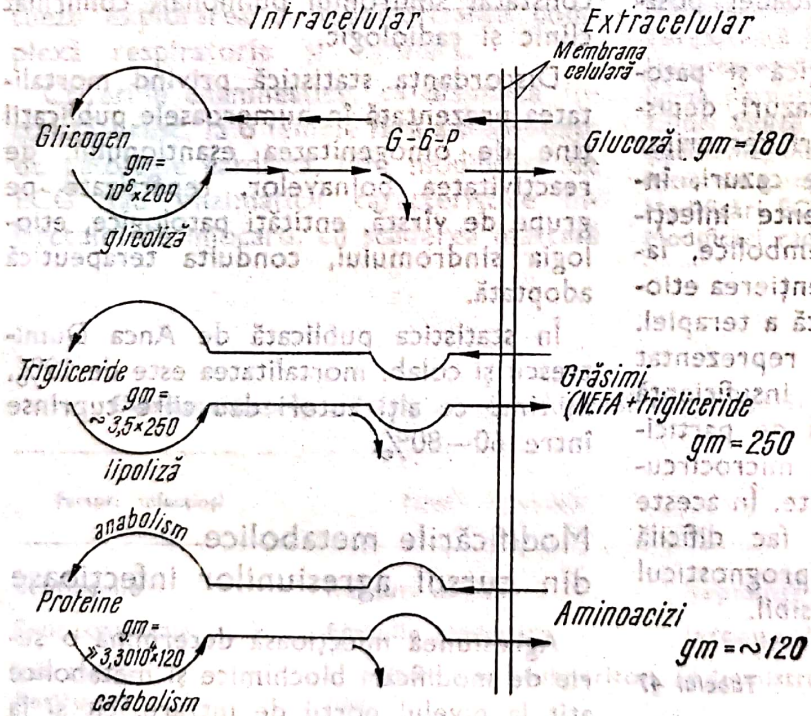



Fig. 111. — Rezervoarele intra- şi extracelulare şi greutatea moleculară a principalelor substanţe organice.

Modificările declanşate de agresiunea infecţioasă ţin de acţiunea directă a germenilor şi a toxinelor, precum şi de activarea factorilor ce concură la reacţia de apărare sistemică.

Evoluţia acestor modificări îmbracă un caracter bifazic şi este concordantă cu particularităţile terenului (genetic + peristatic), particularităţile germenului patogen, intervenţia terapeutică. Cele două faze evolutive sînt faza catabolică şi faza anabolică. Fiecare dintre ele are un anumit profil clinic, endocrin şi nutriţional. Discuţia amplificată privind mecanismele

de declanşare, fiziopatologia lor şi consecinţele patogenice depăşeşte cadrul acestei lucrări, ea fiind făcută pe larg în lucrările « Agresologie chirurgicală » şi « Patologie biochimică » de I. Teodorescu-Exarcu.

În cele ce urmează vom schiţa profilul proceselor evoluţiei metabolice în concordanţă cu modificările endocrine asociate.

În agresiunea infecţioasă acută, însoţită de febră, precum şi în formele generalizate ale proceselor septice, fenomenele predominante sînt de ordin catabolic. Stimulul de declanşare a exagerării catabolismului, în special proteic muscular, cu creşterea eliminării de apă şi electroliţi, şi a pierderii proteice ce stă la baza negativării balanţei azotate, în ciuda asocierii funcţionale a proceselor anabolice, este reprezentat de febră.

Reacţia febrilă declanşează mobilizarea şi activarea tuturor mecanismelor energetice, catabolice, deşi este însoţită frecvent de diminuarea aportului nutritiv.

Aceste cunoştinţe de fiziopatologie stau la baza schimbării conceptului terapiei stărilor febrile şi septice care, contrar preceptelor clasice, care indică administrarea de regimuri alimentare hidrice, hidro-zaharate, hidro-zaharat-lactate, pune accent predominant pe regimul bogat în proteine, în special în proteine calitativ superioare — ouă, carne, brînzeturi — cu aport adecvat glucidic şi reechilibrare hidro-electrolitică.

*Modificările catabolice.* Pierderile de azot se însoţesc cu pierderi concordante de potasiu, fosfor, magneziu, sulf, zinc. În cursul fazei catabolice din reacţiile febrile, mecanismele renale de cruţare a eliminărilor azotate, care în condiţii normale menţin balanţa azotată în limite normale, sînt perturbate, făcînd ca eliminările urinare de uree, creatinină, aminoacizi, să fie la limita superioară sau peste normal. În cazurile de asociere a diareei şi vărsăturilor, pierderile proteice devin mai mari, datorită fenomenelor entero-exsudative. Asocierea patologică septicemie + hemoliză sau septicemie + sîngerare duce la creşterea de 2—3 ori a pierderilor proteice. Intensitatea pierderii şi degradării proteinelor este legată de tipul germenului, evoluţia infecţiei, terapia aplicată, caracteristicile adaptative ale macroorganismului. Mecanismele ce stau la baza lizei şi degradării proteinelor musculare, care sînt fie catabolizate, fie folosite la resinteza unor noi proteine ce intră în structura imunoglobulinelor sau în structura componentelor reacţiei inflamatorii, sînt insuficient elucidate. Se discută rolul jucat de glucagon, insulină şi de diferite mecanisme celulare.

*Modificările anabolice* apar precoce în cursul agresiunii infecţioase, însoţind fenomenele catabolice. Aceste fenomene stau la baza sintezei de imunoglobuline, leucocite, complement şi a tuturor structurilor celulare şi enzimatice ce însoţesc reacţiile de răspuns ale organismului la infecţie.

Biosinteza proteică, hepatică şi viscerală este crescută în infecţii şi are ca suport metabolic creşterea activităţii enzimelor cum ar fi tirozintransaminaza şi triptofanoxigenaza de la nivelul ficatului. Traducerea sanguină a activităţii anabolice hepatice constă în creşterea glico-proteinelor ce intervin ca structuri reactive în fazele acute ale infecţiei. Între acestea menţionăm $\alpha_1$-antitripsina, $\alpha_1$-acid-glicoproteina, fibrinogenul, proteina C reactivă, ceruloplasmina, seromucoidul etc.

**Fiziopatologie.** Mecanismele ce coordonează aceste modificări metabolice nespecifice sînt reprezentate de structurile proteice similare hormonilor, elaborate de leucocite şi macrofage cu ocazia fagocitozei sau sub influenţa toxinelor, de produsele de metabolism tisular sau de produşii elaboraţi de limfocitele sensibilizate, sub acţiunea antigenilor, precum şi de modificările endocrine coordonate diencefalic.

Scanned with OKEN Scanner

Aceste structuri proteice stau la baza fenomenelor locale inflamatorii, a modificărilor parenchimatoase hepatice, renale, pulmonare, precum şi a proceselor de integrare neuro-endocrină, diencefalică şi supraiacentă.

Leucocitele intervin prin intermediul a doi factori:

— pirogenii endogen-leucocitari a căror individualitate morfo-biochimică funcţională începe să fie contestată;

— mediatorii endogeni leucocitari, care sînt substanţe proteice cu o greutate moleculară de 10 000—30 000 şi care sînt scindate de tripsină şi pronază.

Mediatorii endogeni leucocitari (M.E.L.) acţionează asupra membranei hepatocitului, facilitînd transportul de aminoacizi şi activînd sinteza la nivelul reticulului endoplasmatic rugos, cu producere de glicoproteine reactive, ce joacă un rol fundamental în procesele inflamatorii infecţioase acute.

Sinteza acestor glicoproteine impune obligatoriu intervenţia mecanismelor permisive gluco-corticoidice.

Un alt efect al M.E.L. constă în modificarea *pattern*-ului biosintezei proteice hepatice, cu creşterea producţiei de globuline şi scăderea sintezei de albumine.

**Modificările endocrine.** Glucocorticoizii au un rol capital în procesele complexe ce însoţesc agresiunea infecţioasă.

Evaluarea corectă a variaţiilor cantitative şi a participării lor la fenomenele metabolice este foarte grea, deoarece în cursul infecţiei se modifică ritmul de biosinteză (are loc pierderea ciclicităţii), perioada de înjumătăţire, metabolizarea hepatică şi ritmul biosintezei corticosuprarenale. De aceea, datele prezentate în diferitele publicaţii, bazate pe determinări ale concentraţiei corticoizilor, trebuie privite cu rezervă. Spre exemplu, în stările de şoc datorite tulburărilor de perfuzie tisulară se modifică nu atît biosinteza cît mai ales inactivarea hepatică, care scade, ceea ce face ca, frecvent, în plasmă, să avem concentraţii mari de glucocorticoizi.

Studiile din ultimii doi ani au conturat noi mecanisme de coordonare a reglării endocrine, fiind puse în evidenţă fracţiuni de tip ACTH şi alţi hormoni tropi la niveluri corticale supradiencefalice, reliefînd, astfel, multitudinea buclelor compensatorii şi importanţa prezervării cu orice preţ, prin mijloacele terapeutice actuale, a funcţionalităţii acestora.

Odată cu începerea convalescenţei, concentraţiile plasmatice şi eliminarea glucocorticoizilor ACTH-dependenţi scad.

Modificările tiroidiene în patologia infecţioasă sînt mult mai puţin bine definite. Iodul legat de proteine scade în faza acută, pentru a reveni la normal în convalescenţă. Fracţiunile tiroxinică şi triiodoglobulinică scad în faza acută datorită scăderii biosintezei, prin suprimarea mecanismului hipotalamo-hipofizo-tiroidian. Intervenţia iodului eliberat din structurile hormonale tiroidiene în procesele bactericide leucocitare este foarte discutată.

Modificările pancreatice în formele acute ale infecţiilor virale, bacteriene şi parazitare constau în creşterea insulinei, glucagonului şi corespunzător a glucozei.

Toleranţa glucidică este scăzută, reliefată prin aspectul de tip diabetogen al curbei de hiperglicemie provocată. Aceste modificări ţin de:

— creşterea catecolaminelor;
— creşterea glucagonului;
— scăderea activităţii insulinice;
— activarea procesului glicogenolitic;
— activarea gluconeogenezei hepatice alaninice.

Astfel, necesitatea insulinică în cursul infecţiilor creşte, element de mare importanţă în practica terapiei antiinfecţioase la diabetici.

Activarea proceselor gluconeogenetice este aşa de marcată încît, în ciuda creşterii

Scanned with OKEN Scanner

utilizării tisulare a glucozei, există hiperglicemie.

În infecțiile severe cu șoc și insuficiență hepatică, procesele de gluconeogeneză sînt diminuate, rezervele glicogenice hepatice și musculare dispar și se instalează hipoglicemia.

Cercetarea profilului hormonal și metabolic, în aceste forme de șoc, a arătat o creștere a nivelului glucagonului, o creștere a fixării insulinei pe situsurile receptoare ale membranei monocitare, alături de niveluri crescute ale acizilor grași nesaturați, ale colesterolului și ale β-lipoproteinelor. Totalitatea acestor modificări perturbează atît comportamentul limfocitului, prin diminuarea transformării blastice, cît și reactivitatea imunologică a celorlalte componente monocitare (macrofage, monocite).

Modificările de nivel colesterolic și lipidic scad reactivitatea imunobiologică, perturbează pragul de integrare diencefalică a homeostaziei imune, cu consecințe defavorabile asupra proceselor fundamentale ce realizează imunosupravegherea organismului.

**Particularitățile modificărilor metabolice.** Concentrația plasmatică a aminoacizilor scade global și specific ca urmare a creșterii distrucției musculo-tisulare și a perturbărilor de distribuție între compartimente. Scăderea începe precoce, încă din perioada inițială, și ține la început de creșterea utilizării hepatice în cadrul proceselor de biosinteză proteică și gluconeogeneză, în strînsă corelație cu tipul infecției. Modificările raportului fenilalanină/tirozină au semnificație practică deoarece creșterea fenilalaninei denotă scăderea utilizării în biosinteza hepatică, cu folosire în gluconeogeneză.

Modificările lipidice constau în creșterea concentrației acizilor grași și a colesterolului în faza acută a infecțiilor, ca urmare a creșterii mobilizării tisulare, urmată de o activare a biosintezei hepatice de colesterol și trigliceride, cu o configurație variată a tabloului lipidic plasmatic, în funcție de perfuzia tisulară, funcționalitatea hepatică, concentrația factorului heparin-lipocitic. În general, lipidele reprezintă a doua linie de adaptare metabolică.

Metabolismul hidro-electrolitic extracelular ocupă un loc de frunte în cadrul fenomenelor complexe ce însoțesc agresiunile infecțioase, în general, și șocul septic, în special.

Pierderile electrolitice renale de clor, sodiu, potasiu sînt mari numai în perioada inițială; de asemenea, în caz de pierderi prin diaree și vărsături.

Concentrația sodiului plasmatic scade datorită expansiunii spațiului extracelular și acumulării în focarul septic. Concentrația aldosteronului urmează creșterea concentrației glucocorticoizilor și a febrei. Creșterea aldosteronului facilitează resorbția de sodiu și clor, cu depozitarea în interstiții. Secreția de A.D.H. crește de asemenea cu exagerarea retenției hidrice. În faza acută, febrilă, sodiul și clorul pot fi scăzute mult în urină iar apa extracelulară se poate acumula în exces chiar în plin puseu hipertermic. Aceasta explică exagerarea diurezei din perioada de liză febrilă.

Calciul, magneziul, fosforul plasmatic scad deseori în febră. Scăderea accentuată a fosforului, în special în stările septice cu germeni gramnegativi, ține de modificările de tip alcaloză respiratorie, induse de tahipneea febrilă. Fierul, zincul scad și ele, cu o redistribuire a lor și cu acumulare în sistemul reticuloendotelial sub formă de hemosiderină. Aceste fenomene sînt mediate de factorul leucocitar M.E.L. Hiposideremia este caracteristică infecțiilor acute, în timp ce hipersideremia paradoxală din hepatita epidemică pare a ține de o tulburare a funcției de tezaurizare a celulei hepatice.

**Modificările celulare.** Sursa majoră de energie celulară este reprezentată de glucide. Eliberarea energiei stocate sub formă de glucoză are loc printr-o

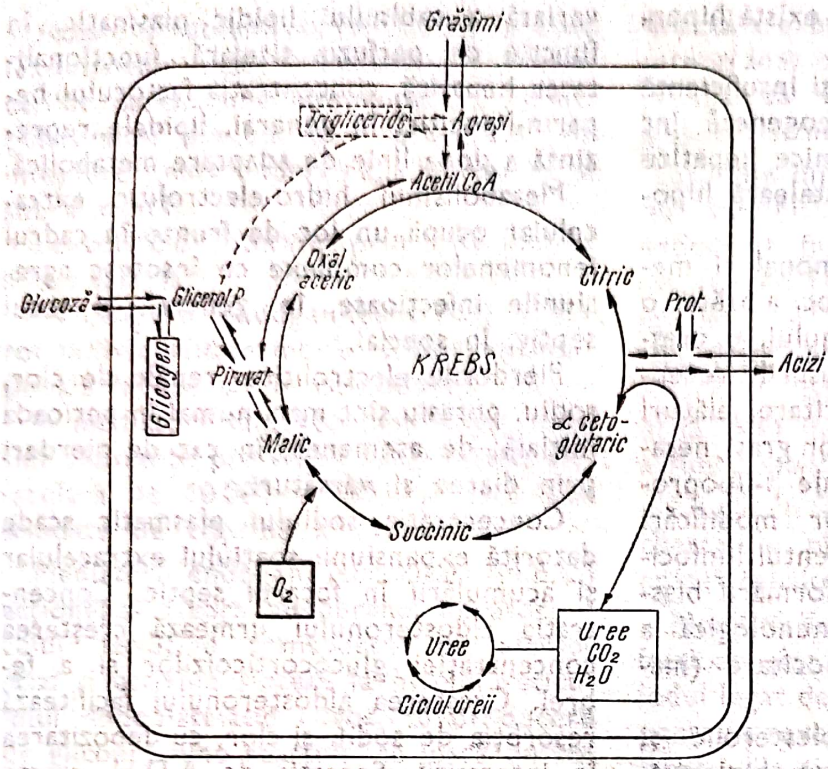



Fig. 112. — Ciclul Krebs.

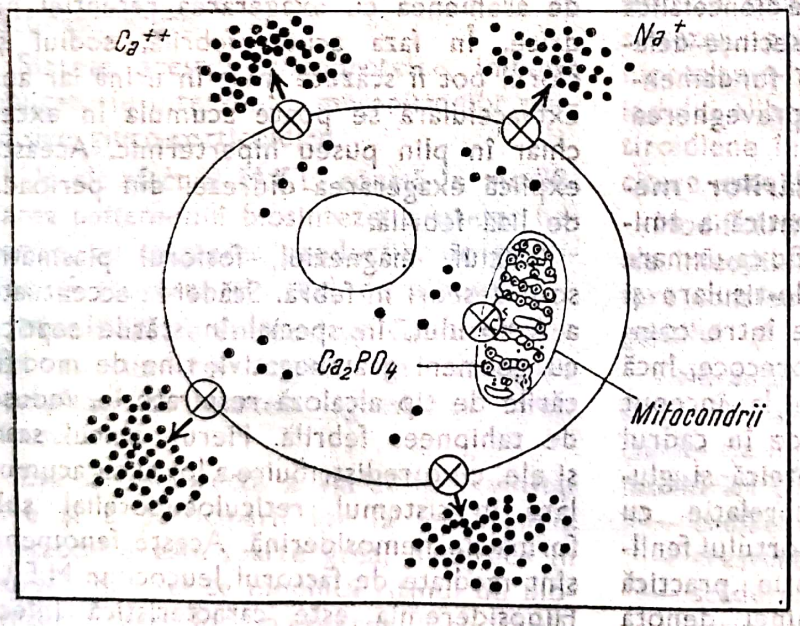



Fig. 113. — Dezorganizarea mitocondrială și modificările biochimice celulare în șocul septic.

serie de etape liberatoare de hidrogen cu depozitarea energiei recuperate sub formă de A.T.P. Formarea și depozitarea A.T.P. are loc la nivelul mitocondriilor. Degradarea metabolică cu formarea de A.T.P. se realizează în decursul celor două faze, anaerobă și aerobă. În cursul fazei aerobe, prin decarboxilare oxidativă, acidul piruvic este transformat în acid acetic, care intră în ciclul Krebs sub forma acetilcoenzimei A. Prin intermediul a patru etape de dehidrogenare ulterioară are loc eliberarea de $CO_2$ și formarea de A.T.P. (fig. 112).

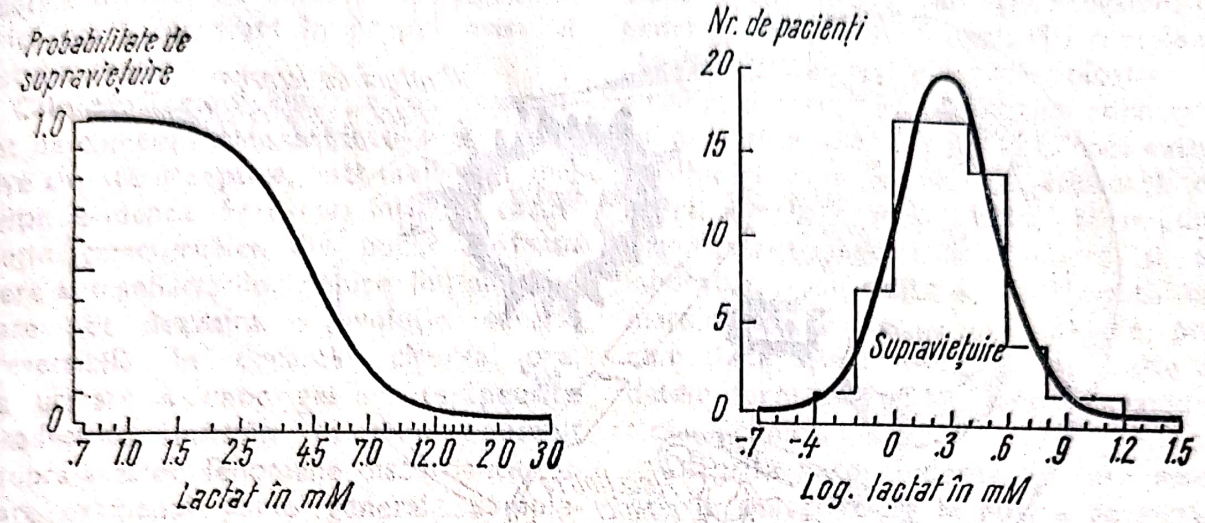



Fig. 114—115. — Modificările concentrației acidului lactic, corelate cu supraviețuirea.

În cazul șocului, desfășurarea fenomenelor de dehidrogenare este perturbată prin șuntarea ciclului Krebs. Degradarea glucidică se limitează la faza anaerobă, antrenînd o acumulare de acid lactic cu producerea unei cantități mici de A.T.P. Această cantitate este insuficientă pentru necesarul metabolismului celular, afectînd în primul rînd structurile vitale prin perturbarea fenomenelor de membrană ce stau la baza complexului de procese de schimb celular. Celula pierde potasiul și încorporează sodiul, fenomen subliniat de Baue. Tulburarea de perfuzie antrenează modificări mitocondriale, biochimice și morfologice (fig. 113). În șocul septic, așa cum au demonstrat-o cercetările experimentale, există o adevărată datorie de oxigen, generată de tulburarea de perfuzie și de exagerarea consumului, ca urmare a febrei și activării metabolice.

Consumul de oxigen crește cu 13% pentru fiecare grad peste 37°, ceea ce explică de ce chiar în cazurile de șocuri septice cu debit cardiac crescut, aportul de oxigen este insuficient. Un exemplu concludent este reprezentat de peritonita generalizată, în care necesitățile metabolice și consumul de oxigen pot crește cu valori de peste 60—140% față de normal.

Cunoașterea și corectarea la timp a tulburărilor de perfuzie, hipoxie și a consumului energetic excesiv îmbunătățesc apreciabil prognosticul.

Un alt element, cu importanță practică bine dovedită, în cadrul șocului în general și al șocului septic în special, este reprezentat de excesul de acid lactic. Nivelul acidului lactic în șoc reprezintă un test prognostic remarcabil, iar atingerea zonelor de frontieră situate între 3—5 mEq/l este însoțită de o mortalitate de 50% (valorile normale sînt de 0,8—1,5 mEq/l sau 0,7 mmol/l) (fig. 114, 115).

Lizozomii prezintă alterări importante ale structurilor membranare cu eliberarea de enzime, intracelular și extracelular, care alterează comportamentul și morfologia respectivelor formațiuni. Enzimele lizozomale, eliberate prin dezintegrarea veziculelor în care sînt depozitate, par a reprezenta elemente inițiale de ireversibilitate evolutivă a șocului (fig. 116, 117).

Complexitatea perturbărilor biochimiei și fiziologiei celulare și exteriorizarea sa sanguină și metabolică reprezintă elementele fundamentale intime ale agresiunii

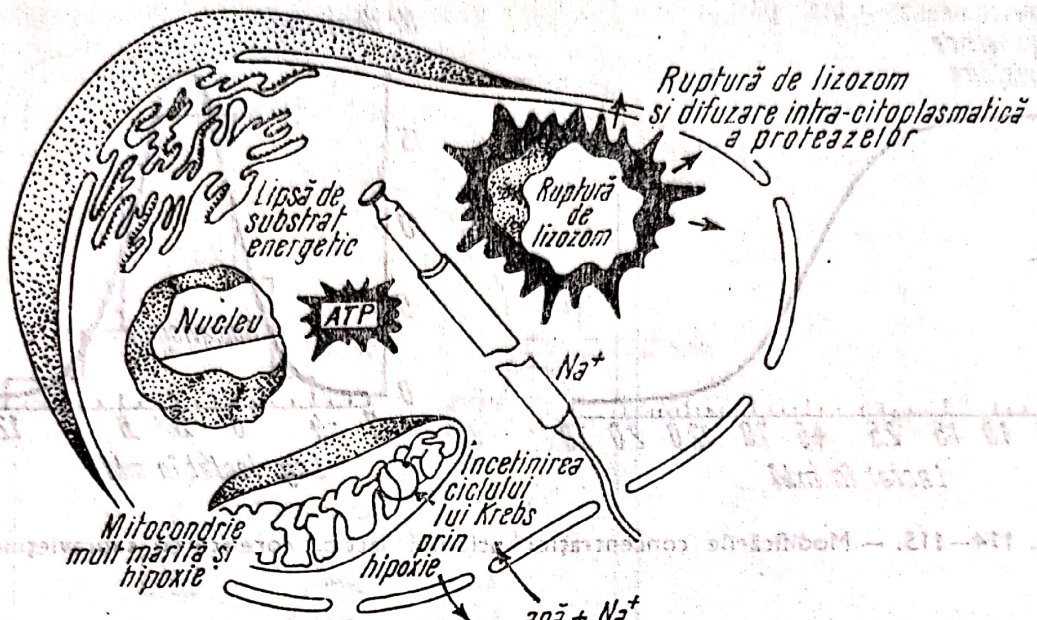



Fig. 116

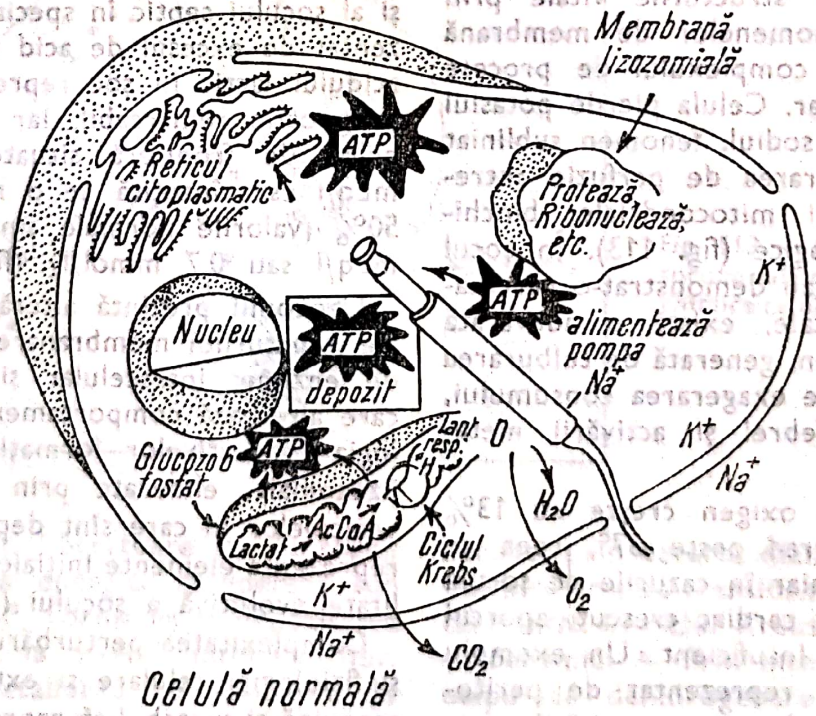



Fig. 116—117. — Modificările infrastructurale celulare în șoc, comparativ cu celula normală.

septice însoțită de modificare hemodinamică gravă, încadrată în grupul mare al șocului septic.

**Clinică.** Tabloul clinic este reprezentat de componentele subiective și obiective ale stării septice, mai mult sau mai puțin evidente. Frecvent întîlnim cazuri puțin caracteristice din punct de vedere al manifestărilor clinice inițiale, dar care pot dezvolta o evoluție severă, ireversibilă în decursul cîtorva ore, ca urmare a unor gesturi terapeutice neadecvate. Insistăm în mod deosebit asupra acestor fenomene discordante, în care examenul clinic general, completat cu examenul ginecologic, nu permite întotdeauna reliefarea gravității cazului. O anamneză corect condusă evidențiază existența elementelor clinice ce traduc procesul infecțios, reprezentate mai ales prin frisoane și febră. Examenul ginecologic reliefează o simptomatologie ștearsă, deseori neconcludentă, cum ar fi col uterin lung închis, fără leziuni depistabile clinic sau colposcopic pe exocervix, prin care se scurge o secreție rozmaronie; rareori întîlnim secreția fetidă tipică. Tactul vaginal evidențiază un col lung închis, uter mărit de volum, corespunzător vîrstei gestaționale, cu lipsa elementelor inflamatorii periuterine. În lipsa febrei și a celorlalte manifestări de stare septică, în momentul examinării, certificarea infectării oului este practic imposibilă. De aceea, în asemenea cazuri, se impune o anamneză corectă și complexă, corelată cu o investigație bacteriologică și citologică pe frotiu colorat Gram. În cadrul investigației citologice se va pune în evidență numărul de leucocite polimorfonucleare pe cîmpul microscopic, care, dacă depășește 3—5 la explorarea globală a frotiului, reprezintă semnătura morfologică și citologică a unui proces infecțios. Cercetarea bacteriologică a frotiului dă o imagine orientativă asupra abundenței florei și repartizării pe tipuri de germeni grampozitivi sau gramnegativi. În general, în lipsa unei explorări complexe clinice, anamnestice, bacteriologice și citologice asemenea cazuri sînt etichetate ca amenințare de avort sau, dacă există modificări minime de col, iminență de avort. În toate aceste cazuri se impune completarea investigației clinice și de laborator menționate cu investigații hematologice, bacteriologice urinare, precum și cu alte investigații, în funcție de datele furnizate de explorarea anamnestică și clinică.

Cazurile neconcludente, în care modificările obiective de la poarta de intrare sînt minime, scapă cel mai adesea primului examen, fiind depistate mai ales prin apariția unei complicații, între care, destul de frecvent, întîlnim șocul septic. Acesta poate apărea fie în cursul desfășurării evoluției procesului abortiv, fie cu ocazia intervenției chirurgicale de golire a cavității uterine. Menționăm că, frecvent, aceste cazuri reprezintă adevărate surprize evolutive, punînd în fața practicianului probleme complexe terapeutice.

Majoritatea acestor cazuri par a fi avorturi provocate iar intervalul de timp scurs între momentul manoperelor de provocare și apariția modificărilor clinice poate oscila între 4—8 ore pînă la 10—12 zile.

Uneori, instalarea tulburărilor hemodinamice apare cu ocazia primelor frisoane, neexistînd posibilitatea explorării anamnestice și supoziționării clinice a complicației infecțioase. Această eventualitate este valabilă mai ales pentru cazurile în care canalul cervical este închis și leziunile inițiale de mucoasă endocervicală sau de pol inferior al oului au fost minime, dar totuși suficiente pentru realizarea grefei septice. În aceste cazuri, ceea ce frapează este indemnitatea colului și lipsa aproape completă a oricărei scurgeri endocervicale. Prezența durerii spontane și, uneori, la palpare, cu localizare hipogastrică, cu iradieri lombo-sacrate, face ca un clini-

Scanned with OKEN Scanner

cian avizat să suspicioneze posibilitatea unei grefe septice.

Formele atipice de exteriorizare a infecţiei cu punct de plecare aparatul genital din cursul sarcinii şi lăuziei prezintă o importanţă majoră în profilaxia consecinţelor tulburării de hemodinamică. De aceea, în toate cazurile în care explorarea anamnestică, clinică şi de laborator, permite obţinerea unor elemente de suspiciune a unei grefe septice se impune stabilirea unui bilanţ corect (termic, respirator, cardiac, hematologic, biochimic, urinar şi ginecologic), încă din momentul examinării cu ocazia primei consultaţii, de la nivelul eşalonului unde s-a prezentat bolnava, cu ţinerea în evidenţă strictă pînă la conturarea direcţiei evolutive a manifestărilor morbide ce au determinat adresabilitatea la consultaţie.

Cazurile de complicaţii septice *post-abortum* cu evoluţie tipică cu frisoane, febră, cu sau fără perioade alternante de remisiune şi cu modificări evidente la nivelul porţii de intrare, mergînd de la scurgeri maronii, gri-cenuşii, negricioase, purulente, fetide, sînt diagnosticate ca atare încă din momentul internării. Aceste cazuri prezintă, însă, importanţă mare din punct de vedere al conduitei medicale şi chirurgicale, cu eşalonarea corectă în timp a intervenţiei operatorii.

Aşa cum este cunoscut din literatură, orice agresiune operatorie şi anestezică perturbează mecanismele normale de apărare imunobiologică, diminuînd în decursul primelor 24—36 de ore capacitatea lor reactivă, ceea ce creează posibilităţi de evoluţie extensivă a complicaţiei septice. Cu alte cuvinte, o complicaţie septică stabilizată prin intervenţia mecanismelor naturale de apărare şi menţinută într-un echilibru instabil, cantonată însă la nivelul porţii de intrare, cu ocazia intervenţiei chirurgicale de golire a cavităţii uterine (chiuretaj uterin) poate da naştere unei septicemii sau unui şoc septic sever.

Aceste consideraţii stau la baza diferenţierii conduitei terapeutice, medicale şi chirurgicale, în cazul complicaţiilor septice ale avortului şi parturiţiei. Înaintea oricărei decizii terapeutice medicale se va face bilanţul clinic şi de laborator complex, ţinîndu-se seama de particularităţile funcţionale ale reacţiilor fundamentale de apărare în cadrul agresiunilor septice. Pe baza acestui bilanţ se va trece la elaborarea individualizată a conduitei terapeutice medicale, antiinfecţioasă, de reechilibrare şi de susţinere nespecifică.

Intervenţia operatorie va fi indicată numai în momentul în care avem o echilibrare volemică hematologică, respiratorie etc., a bolnavei, în momentul în care se cunoaşte germenul etiologic al infecţiei şi sensibilitatea *in vitro*, corelată cu răspunsul terapeutic *in vivo* la terapia antibiotică, în urma antibiogramei, atunci cînd este posibil, iar în cazurile de urgenţă, în baza frotiului colorat gram.

Un element frecvent ignorat în practica terapiei stărilor septice *post-abortum* sau *post-partum* este reprezentat de pierderile proteice, sanguine şi ionice care stau la baza facilitării complicaţiilor septice.

Frisonul poate fi unic sau repetat în secvenţe diferite, cu durată de asemenea variabilă, de la cîteva minute pînă la cîteva ore, şi este urmat de creşteri ale temperaturii ce pot merge pînă la 39—41°. Altemeier consideră febra cu valori peste 40° ca un factor de prognostic defavorabil.

În patologia generală, medicală şi chirurgicală, frisonul şi febra aparţin complicaţiilor de tip septicemic, în timp ce în patologia obstetricală mecanismul de producere a lor este mult mai complex, intricîndu-se, pe lîngă elementele septice, componentele biochimice şi imuno-alergice.

Modificările respiratorii sînt caracterizate prin polipnee, ajungînd pînă la fenomene de insuficienţă respiratorie acută cu sau fără simptome de plămîn umed. Detresa respiratorie acută însoţeşte şocul septic în aproximativ 20—30% din cazuri.

Scanned with OKEN Scanner

Fenomenele psihonervoase sînt prezente în 41—63% din cazuri, fiind adeseori primele manifestări caracteristice ale şocului şi punînd probleme de diagnostic diferenţial cu psihozele metabolice, toxice, vasculare.

Tabloul clinic al bolnavelor cu fenomene psiho-nervoase este caracterizat prin torpoare, cu sau fără prezenţa fazelor de agitaţie, incoerenţă, tulburări de orientare temporo-spaţială, deliruri, ajungînd chiar pînă la prostraţie şi comă. Examenul neurologic pune, deseori, în evidenţă modificări de reflectivitate, excitabilitate, sensibilitate şi, mai rar, patologie de motricitate, care pot duce la variate confuzii diagnostice.

Manifestările digestive sînt destul de frecvente, fiind caracterizate prin vărsături, diaree, care în 10—15% din cazuri pot îmbrăca chiar un aspect hemoragic.

Patologia renală se exteriorizează prin scăderea diurezei sub 25 ml/oră, cu sau fără fenomene de alterare parenchimatoasă renală, în special tubulară. Modificările lezionale renale se exteriorizează prin patologia de sediment urinar şi de biochimie urinară, în cadrul cărora cilindruria, hemato-leucocituria, creşterea eliminării de sodiu, scăderea concentraţiei ureei şi creşterea concentraţiei albuminei sînt elemente importante.

Modificările cardio-vasculare ocupă un loc fundamental în patologia şocului septic, ele fiind apreciate mai ales în funcţie de valorile tensionale, frecvenţa cardiacă, modificările stetacustice cardiace, conturarea desenului venos superficial, colorabilitatea extremităţilor, temperatură, umiditate. Modificările tensionale reprezintă criteriile folosite în practica clinică, în încadrarea patologiei hemodinamice întîlnite în cursul şocului. Scăderea tensiunii este bruscă, ajungînd rapid la cifre sub 80—90 mmHg şi însoţindu-se de angoasă, astenie, vertije, lipotimii.

La persoanele hipotensive scăderea tensiunii maxime cu valori între 30—50 mmHg faţă de normal, brutal, persistent, reprezintă un criteriu preţios în diagnosticul tulburării de perfuzie. Valorile tensionale sînt folosite deseori în evaluarea tipului de şoc, în special a severităţii evoluţiei. Se consideră un şoc discret atunci cînd cifrele tensionale sînt în jurul a 80—90 mmHg o perioadă de timp sub 30 de minute.

Şocul moderat este caracterizat prin valori tensionale între 50—80 mmHg, cu o durată de peste 30—45 de minute, în timp ce şocul sever este caracterizat prin valori ale tensiunii sub 50 mmHg, cu o durată prelungită, de domeniul orelor sau zilelor.

Corelaţia între cifrele tensionale şi gravitatea evolutivă a şocului poate genera o serie de erori, de aceea, pentru creşterea valorii prognostice a acesteia se impune încadrarea în timp a hipotensiunii şi a rezistenţei acesteia la mijloacele terapeutice complexe de reechilibrare. Persistenţa unei hipotensiuni sub 50 mm Hg peste 24 de ore, cu puls accelerat, depresibil, de amplitudine mică, neregulat, sînt semne de prognostic defavorabil.

Un element important în practica clinică a şocului septic este reprezentat de înlocuirea tahicardiei cu bradicardia, cu sau fără ritm regulat, care va fi încadrată în contextul valorii cifrelor tensionale maxime, a duratei acestora, a rezistenţei la terapie şi a modificărilor biochimiei sanguine.

Modificările de echilibru fluido-coagulant, ce pot ajunge pînă la coagulopatii severe de consum, vor fi discutate în cadrul capitolului « Coagulopatia de consum ».

Fenomenele vasomotorii ce însoţesc diferitele faze evolutive ale şocului, precum şi modificările de colorabilitate şi termice ale tegumentelor, vor fi abordate mai amplu la « Medicaţia vasoactivă ».

Tulburările de echilibru acido-bazic ocupă un loc important în explorarea şi co-

Scanned with OKEN Scanner

rectarea terapeutică a fenomenelor din cadrul şocului septic.

Această succintă trecere în revistă a manifestărilor clinice din şocul septic arată polimorfismul simptomatic şi variabilitatea criteriilor de încadrare a cazuisticii.

În cadrul cercetărilor efectuate în Clinica Polizu, criteriile folosite în studiul şocului septic au fost: prezenţa elementului septic la poarta de intrare, modificările tensionale cu valori ale maximei sub 80 mm Hg, debit urinar orar sub 25 ml/oră şi modificări de tip acidoză gazoasă sau metabolică persistente peste 25—30 de minute. Celelalte manifestări clinice de acompaniament, avînd pondere variabilă, au fost luate în consideraţie la încadrarea cazuisticii ori de cîte ori au fost semnificative. În privinţa patologiei de organ vital, de echilibru fluido-coagulant, de echilibru acido-bazic sau a altor manifestări complexe, acestea au fost luate în consideraţie în cadrul criteriilor de diferenţiere a formelor clinice ale şocului septic.

Cercetarea evolutivă a cazurilor de şoc, în general, şi a celui septic, în special, a permis diferenţierea mai multor forme clinice, în funcţie de gradul lor de reversibilitate căutîndu-se a se stabili elementele clinice şi biochimice, precum şi corespondenţele microcirculatorii specifice fiecărui tip.

Şocul precoce reversibil, ce se caracterizează prin creşterea nivelului catecolaminelor, cu modificări reactive vasoconstrictoare, cu tensiune arterială normală, uneori crescută, cu modificări de pH necaracteristice, îmbracă aspecte clinice diverse — cerebrale, pulmonare, renale. Această formă, depistată la timp şi tratată corect, în special prin măsuri de reechilibrare volemică, sanguină şi chimioterapice în doze corespunzătoare, este rapid reversibilă, făcînd parte cel mai adesea din categoria formelor diagnosticate retrospectiv.

Şocul reversibil este frecvent întîlnit în complicaţiile infecţioase din practica obstetricală, unde labilitatea modificărilor volemice şi a echilibrelor de schimb hidro-electrolitice şi proteice, vas-ţesut conjunctiv interstiţial, este foarte mare. Această labilitate permite echilibrarea pe moment, prin mobilizarea din interstiţiu a masei lichidiene şi electrolitice a deficitelor volemice generate de tulburările de la poarta de intrare (pierderi, extravazări) şi din circulaţia sistemică. Corectarea la timp permite restabilirea echilibrului vas - interstiţiu - celulă, cu crearea premiselor volemice corespunzătoare unei microcirculaţii satisfăcătoare. Adăugarea unui tratament antibiotic corect, masiv şi susţinut, completează mijloacele naturale de apărare a organismului, împiedicînd instalarea unor cercuri vicioase patogenice, microcirculatorii şi metabolice, a căror stăpînire ridică probleme dificile. Insistăm asupra acestei forme de şoc deoarece adesea este trecută cu vederea, considerîndu-se că păstrarea în limite normale a tensiunii, cu o stare generală satisfăcătoare, sau chiar bună la prima vedere, ar reprezenta garanţia unui echilibru. În cazurile cu poartă de intrare puţin manifestă, din punct de vedere al infecţiei, lipsa de evaluare corectă a echilibrului hemodinamic şi a stabilităţii acestuia, cu menţinerea cifrelor tensionale la valori normale sau chiar ridicate, în ciuda tahicardiei şi a modificărilor caracteristice ale pulsului, se omite, deseori, instituirea precoce a măsurilor de reechilibrare volemică, hematologică şi a tratamentului antibiotic. Această temporizare terapeutică poate avea, uneori, consecinţe dezastruoase, soldîndu-se cu complicaţii grave şi cu prognostic imprevizibil.

Aşadar, în practica obstetricală, acurateţea evaluării hemodinamice, hematologice şi a explorării corecte a porţii de intrare joacă un rol fundamental în profilaxia patologiei de perfuzie, cu consecinţele sale metabolice şi viscerale.

Scanned with OKEN Scanner

Forma reversibilă tardivă a şocului septic obstetrical este consecinţa îmbinării perturbărilor volemice, microcirculatorii şi metabolice, produse ca urmare a agresiunii septice, a distrucţiilor tisulare şi a pierderilor sanguine, hidro-electrolitice şi proteice, genitale şi interstiţiale, pelviuterine şi sistemice. Această formă, privită evolutiv, reprezintă o etapă avansată a şocului precoce reversibil, ea apărînd în momentul în care agresiunea septică este masivă şi perturbările homeostatice sistemice, biochimice şi funcţionale, sînt complexe.

Şocul tardiv reversibil nu reprezintă totdeauna o etapă evolutivă a şocului precoce reversibil, el putînd apărea ca stare încă de la prima exteriorizare a conflictelor complexe determinate de agresiunea infecţioasă.

Fiziopatologic, această etapă evolutivă a şocului are la bază o perturbare microcirculatorie caracterizată prin vasodilataţie venulară, cu creşterea şuntului arterio-venos, ca urmare a patologiei biochimice a mediatorilor de reglare microcirculatorie.

În această formă de şoc, explorarea clinică ne arată scăderi ale valorilor tensionale sub 80 mmHg, cu o durată de peste 30 de minute, cu vasoconstricţie periferică alternînd cu fenomene de vasodilataţie, cu extremităţi cianotice, cu tegumente umede, care progresiv devin uscate şi de culoare roşiatică. Şocul tardiv reversibil tulbură tranzitoriu diureza orală, pe toată durata tulburării hemodinamice, prelungindu-se şi după reechilibrarea acesteia. Tulburarea de diureză se corectează în momentul echilibrării hemodinamice şi volemice. Deci, în această formă evolutivă, o terapie de reechilibrare şi antiinfecţioasă corect şi la timp instituită duce frecvent la reversibilitatea fenomenelor clinice, metabolice şi biochimice.

Şocul refractar reprezintă o formă severă de şoc, care pune probleme terapeutice foarte dificile, datorită rezistenţei la mijloacele actuale de reechilibrare Această formă de şoc reprezintă rezultanta unor complicaţii infecţioase severe, cu alterare gravă şi cu o durată de peste cîteva ore a tulburărilor hemodinamice, care determină modificări profunde biochimice, funcţionale şi morfologice, la nivelul parenchimelor vitale, şi ale echilibrului fluido-coagulant.

Şocul refractar se însoţeşte de afectarea organelor vitale cu apariţia de: insuficienţă renală acută, sindrom hepato-nefretic, insuficienţă hepatică, plămîn de şoc, insuficienţă cardio-pulmonară, coagulopatie de consum.

În practica obstetricală, formele de şoc refractar sînt rezultanta unor complicaţii septice severe, cu evoluţie de peste 24—48 de ore, depistate tardiv şi neetichetate corespunzător diagnostic şi terapeutic. Adeseori, formele de şoc refractar sînt rezultanta unor interferenţe etiopatogenice şi fiziopatologice multiple, infecţioase, iatrogene, chirurgicale. Apariţia modificării hemodinamice asemenea unui « fulger pe cer senin » surprinde adeseorî, determinînd alertă, cu instituirea unor măsuri de reechilibrare insuficient codificate, agravînd şi mai mult tabloul evolutiv.

Sîngerarea obstetricală, legată de avort sau parturiţia supraadăugată infecţiei, reprezintă un element important în geneza formelor severe refractare de şoc septic. Deoarece, adesea, această sîngerare nu este evaluată corespunzător şi nu este echilibrată, neluîndu-se în consideraţie, pe lîngă pierderile exteriorizate, dezechilibrele create prin perturbarea microcirculatorie şi tulburarea schimburilor vas-interstiţiu se consideră suficient să se înlocuiască cantitatea pierdută, ceea ce este total necorespunzător fiziopatologic şi terapeutic.

Administrarea, în aceste cazuri, a unor cantităţi excesive de macromolecule, de soluţii saline, de cantităţi necorespunzătoare de sînge şi plasmă, supraadăugarea reacţiilor de intoleranţă alergo-imune şi

Scanned with OKEN Scanner

posibilitatea unei grefe septice suplimentare de etiologie transfuzională complică foarte mult aspectul etiopatogenic şi evolutiv al cazului, făcînd deseori imposibil de delimitat cauza iniţială declanşatoare şi înlănţuirea ulterioară a verigilor patologice. Manoperele obstetricale de asigurare a hemostazei, de corectare a leziunilor traumatice în condiţii necorespunzătoare de analgezie, reechilibrare, tratament antiinfecţios, participă, alături de factorii amintiţi, în proporţie semnificativă, la determinismul aspectului evolutiv al şocului.

Aceste consideraţii succinte privind pluralitatea intricaţiilor etio-patogenice permit înţelegerea importanţei analizării amănunţite şi individualizării corecte a fiecărui gest terapeutic, atît din punct de vedere calitativ şi cantitativ, cît şi din punct de vedere al secvenţei şi ierarhizării.

**Şocul septic ireversibil sau fatal.** Demarcarea evolutivă între şocul refractar şi şocul ireversibil este imprecisă şi dificil de făcut. În practică, stabilirea diagnosticului de şoc ireversibil nu va fi făcută decît atunci cînd mijloacele terapeutice de reechilibrare şi antiinfecţioase, corect instituite şi monitorizate, au eşuat, iar evoluţia cazului s-a soldat cu deces.

Diagnosticul de şoc ireversibil este pus de obicei retrospectiv, în momentul evoluţiei agonice soldată cu deces.

La baza evoluţiei ireversibile stau modificările lezionale celulare de la nivelul organelor vitale, exteriorizate grosier prin distrucţii celulare, necroză celulară, moarte celulară. Evoluţia ireversibilă are la bază desfiinţarea lezională a tuturor posibilităţilor de compensare specifice respectivelor parenchime. De exemplu, pentru instalarea insuficienţei hepatice sau renale ireversibile este necesară distrucţia a 2/3 din parenchimul funcţional. Amplitudinea procesului distructiv ce determină evoluţia ireversibilă este mult diminuată în cazul coexistenţei unor leziuni degenerative pluriviscerale — hepatice, pulmonare, renale, cardiace.

În asemenea situaţii, chiar dacă prin măsuri terapeutice reuşim să compensăm sau să suplinim funcţia unui organ, cum ar fi rinichiul, alterările parenchimatoase de la nivelul celorlalte organe sînt incompatibile cu supravieţuirea.

Cercetările experimentale efectuate cu ajutorul endotoxinei au arătat că o reechilibrare volemică corectă, însoţită de menţinerea unei hemodinamici capilare corespunzătoare, diminuează mult gravitatea evoluţiei şi numărul deceselor. Adăugarea, la măsurile de reechilibrare, a unei medicaţii vasodilatatoare îmbunătăţeşte şi mai mult prognosticul respectivelor cazuri.

În concluzie, datele clinice şi experimentale au arătat că, o corectare adecvată a echilibrului volemic, a tulburărilor de perfuzie în cadrul complexului de măsuri terapeutice obstetricale, chirurgicale şi antiinfecţioase permite prevenirea complicaţiilor grave ale şocului septic, reprezentate de formele refractare ireversibile şi exprimate clinic prin insuficienţele organo-funcţionale hepatice, pulmonare, renale, cardiace, cu sau fără diverse alterări fluido-coagulante şi de echilibru acido-bazic.

Succesul terapeutic şi prevenirea insuficienţei organelor vitale în şocul septic obstetrical sînt intim legate de precocitatea corectării stării septice şi a fenomenelor de perfuzie şi metabolice generate de aceasta sau de cercurile vicioase declanşate şi întreţinute de procesul infecţios.

Criteriile folosite în încadrarea evolutivă de reversibilitate sau ireversibilitate trebuie să folosească cît mai extensiv posibil elementele simptomatice de exteriorizare a patologiei specifice fiecăruia din parenchimele nobile, în înlănţuirea lor evolutivă în timp şi în corelaţie cu repercusiunile asupra biochimiei plasmatice, echilibrului acido-bazic, funcţionalităţii componentelor biochimice şi celulare ale

Scanned with OKEN Scanner

reacției inflamatorii și fluido-coagulante. O formă evolutivă aparte de șoc septic, frecvent întîlnită în practica obstetricală, este reprezentată de șocul ondulant, caracterizat prin alternanțe de intensitate și durată variabilă ale valorilor tensionale de perfuzie tisulară, biochimice și ale aspectului clinic.

*Diagnosticul șocului septic*

Are la bază criterii anamnestice, clinice și biologice. Criteriile anamnestice și clinice au fost prezentate în cadrul simptomatologiei. Criteriile biologice cuprind investigații hematologice, biochimice, plasmatice, urinare, investigații bacteriologice, precum și complexul testelor de explorare hemodinamică.

Investigațiile hematologice arată anemie cu valori hemoglobinice scăzute, ajungînd pînă la cifre de 4—5 g%, mai ales în formele cu evoluție prelungită sau în cazul șocurilor cu evoluție ondulantă sau prelungită de etiologie mixtă, septică și hemoragică. Cifre ale hemoglobinei scăzute sub 5—6 g% se mai întîlnesc de asemenea în cazul reechilibrărilor excesive volemice, cu folosirea unor cantități mari de macromolecule, care creează hemodiluție. Hematocritul are de obicei valori sub 30%, de aceea, idealul este ca în cadrul unei reechilibrări corecte hematologice să se caute o stabilizare a valorii hematocritului la cifre în jurul a 35% sau peste.

Leucocitele sînt în general crescute, cu cifre cuprinse între 20—40—60 mii/mm³, cu polinucleoză, deși nu rare sînt cazurile, în special de șocuri determinate de bacili gramnegativi, în care cifrele leucocitare sînt aproape normale sau scăzute.

Trombocitele sînt frecvent scăzute, cifrele lor avînd semnificații prognostice variabile. Un studiu întreprins de Wilson în 1972 pe 104 cazuri de șoc, privind corelația între mortalitate și valorile trombocitare, dă următoarele date:

— la valori trombocitare sub 50 000/mm³, indicele de mortalitate ajunge pînă la 85%;

— la valori între 50 000—100 000/mm³, mortalitatea este de 64%, în timp ce la valori superioare cifrei de 100 000/mm³, aceasta se situează în jurul a 51%.

Valoarea prognostică a cifrelor trombocitare trebuie privită în corelație strînsă cu gravitatea alterării hemodinamice, persistența tulburării de perfuzie, rezistența la tratament, agentul etiologic, contextul de echilibru fluido-coagulant în care apare.

Investigarea ureei sanguine are o valoare importantă în cercetarea evoluției șocului septic, mai ales în cazurile de șoc reversibil cu debit urinar păstrat sau chiar cu poliurie. Creșterea valorilor ureei dă indicații asupra evoluției procesului septic și eficacității măsurilor terapeutice, impunînd lărgirea sferei de explorare pentru precizarea existenței unor focare noi sau apariției complicațiilor la nivelul porții de intrare, ce impun amplificare terapeutică sau soluție chirurgicală. Cifrele de creștere ureică au importanță practică în stabilirea intensității proceselor hipercatabolice, care sînt corelate cu gravitatea procesului septic, gradul alterării renale. În stările hipercatabolice ce însoțesc infecțiile severe, creșterile ureei sanguine ating cifre de peste 0,40—0,60 g‰/24 de ore și sînt însoțite de intensificări ale acidozei, creșterea potasiului cu alterarea stării generale și modificări sistemice diverse, între care cele cardiace ocupă un loc important.

Investigația echilibrului acido-bazic pe baza nomogramei Sigaard-Anderson are importanță fundamentală în corectarea precoce și adecvată a tulburărilor metabolice; se iau în considerație următorii parametri:

— pH-ul, care este logaritmul cu semn invers al concentrației ionilor de hidrogen;

Scanned with OKEN Scanner

— $PCO_2$, presiunea parţială a bioxidului de carbon în sînge, care reprezintă indicele cel mai fidel în depistarea patologiei acidozice sau alcalozice de tip gazos, valorile normale fiind cuprinse între 35—45 mmHg;

— bicarbonatul actual este cantitatea de bicarbonat în sînge cu valori normale de 20—26 mEq/l, cifrele peste 26 indicînd alcaloză metabolică, în timp ce cele sub 20 mEq/l, acidoză metabolică;

— bicarbonatul standard reprezintă cantitatea de bicarbonat din sînge cînd $PCO_2$ este echilibrat la 40 mmHg, oscilaţiile valorice şi semnificaţia fiind asemănătoare bicarbonatului actual, prezentînd însă avantajul unei fidelităţi mai adecvate;

— excesul bazic reprezintă cantitatea de bicarbonat în exces pentru o raportare considerată normală la o anumită valoare a pH şi $PCO_2$. Valoarea absolută este considerată 0 iar limitele normale de oscilaţie sînt cuprinse între —3 şi +3 mEq/l. Valori peste 3 ale excesului bazic sînt asociate cu alcaloză metabolică, în timp ce valori sub —3, cu acidoză metabolică;

— conţinutul de bioxid de carbon este dat de bicarbonatul actual plus acidul carbonic, care este în jur de 1,1—1,3 mEq/l. Valorile normale globale ale conţinutului de $CO_2$ sînt cuprinse între 24—31 mEq/l;

— acidul carbonic este compus din 99% bioxid de carbon dizolvat şi 1% bioxid de carbon hidratat, valoarea sa corespunzînd lui $PCO_2$ multiplicat cu 0,03.

Modificările de echilibru acido-bazic întîlnite în şocul septic variază foarte mult în funcţie de forma evolutivă, de aspectul evoluţiei, uniformă sau ondulantă, de durata evoluţiei, de măsurile terapeutice adoptate.

Frecvent, modificările incipiente îmbracă aspectul acidozei metabolice cu o componentă de alcaloză respiratorie de diverse grade. Combaterea stării de şoc cu un tratament corect instituit tinde să restabilească valorile bicarbonatului, cu persistenţa unui grad mai mult sau mai puţin marcat de hiperventilaţie. Această hiperventilaţie generează alcaloza metabolică, ce persistă adeseori mai multe ore sau chiar zile după reechilibrarea şocului. Persistenţa alcalozei şi hiperventilaţiei după reechilibrarea şocului reprezintă o modificare biochimică frecvent întîlnită în şocul septic din patologia obstetricală.

În unele cazuri în care componentele cardiacă şi pulmonară au o participare marcată, bicarbonatul standard şi $PCO_2$ pot îmbrăca aspecte de normalizare aşazisă paradoxală. Fenomenele de normalizare paradoxală precedă reechilibrarea stării de şoc. Interpretarea şi corectarea tulburărilor de echilibru acido-bazic trebuie făcute în contextul evolutiv complex al stării de şoc şi al măsurilor terapeutice aplicate, pentru a evita erorile generate de deficienţele funcţionale ale diferitelor parenchime.

Lipsa de depistare şi încadrare corectă a tulburării acido-bazice, cu o corectare inadecvată, poate determina apariţia unei acidoze metabolice ce nu mai este compensată prin alcaloză respiratorie, fiind asociată deseori cu o alterare progresivă generală şi metabolică şi cu o creştere a $PCO_2$.

În multe cazuri, evoluţia şocului sfîrşeşte cu acest stadiu de tulburare a echilibrului acido-bazic. În unele cazuri, putem asista, în special atunci cînd durata evolutivă a şocului refractar depăşeşte cîteva zile, la dezvoltarea unei acidoze metabolice şi respiratorii, care de asemenea este letală.

Cercetările efectuate de Huckabee privind corelaţia între excesul de lactat produs de ţesutul hipoxic şi gravitatea alterărilor metabolice din şoc au adus o serie de date de mare importanţă practică în explorarea biologică a şocului septic. Valorile sanguine ale acidului lactic au o corelaţie evolutivă şi prognostică

Scanned with OKEN Scanner

destul de concordantă cu gradul alterării perfuziei tisulare, element ce va fi amplificat odată cu discutarea factorilor de prognostic.

Modificările glucidice, enzimatice, proteice și lipidice au fost discutate la perturbările metabolice din șocul septic. Importanța lor diagnostică are valoare practică atunci cînd sînt integrate în contextul modificărilor clinice și biochimice menționate.

Cercetarea traseelor ECG are mare importanță practică în șocul septic, deoarece dă indicații privind gradul retenției potasice și al modificărilor metabolice ale pompei cardiace.

Anomaliile constatate sînt caracterizate prin subdenivelări ale undei ST, modificări ale undei T, tulburări de ritm, tulburări de conducere, scăderea voltajului etc. Ele sînt rezultanta agresiunii septice și toxice ce afectează fibra miocardiacă, debitul și fluxul coronarian, metabolismul hidro-electrolitic.

Amplificarea investigației se poate realiza prin diverse metode agresive, adresate hemodinamicii sistemice și cardiopulmonare, valorii șuntului pulmonar, rezistenței pulmonare, presiunilor cavitare cardiace, presiunii venoase centrale. Valoarea și semnificația presiunii venoase centrale vor fi discutate în cadrul principiilor reechilibrării hemodinamice, în timp ce aspectele de explorare complexă cardiopulmonară de tip agresiv vor fi schițate cu ocazia expunerii terapiei plămînului de șoc.

Privit din punct de vedere biologic, șocul septic apare ca o tulburare hemodinamică gravă, cu alterarea perfuziei și metabolismului tisular, reflectată prin modificări de grade diferite ale biochimiei și funcționalității sistemelor ce intră în componența economiei organismului.

Gravitatea evolutivă a șocului septic este corelată cu profunzimea alterărilor sistemice, durata evoluției sale, agentul etiologic, particularitățile reactive ale terenului, măsurile terapeutice medicale și chirurgicale.

Wilson, în 1972, formulează o serie de elemente, înglobate generic sub termenul de semne de letalitate, pentru a defini evoluția și prognosticul șocului septic. Aceste semne sînt reprezentate de insuficiența respiratorie, anurie și comă.

Autorul menționat corelează semnele de letalitate cu stadiul evolutiv al șocului în felul următor:

— șocul septic reversibil precoce presupune absența oricărui semn de letalitate;

— șocul septic reversibil tardiv presupune prezența unui semn de letalitate;

— asocierea a două semne de letalitate înseamnă șoc refractar;

— prezența a trei semne de letalitate este corespunzătoare șocului ireversibil.

Corelația între semnele de letalitate și indicele de mortalitate apare astfel: în cadrul șocului septic fără semne de letalitate mortalitatea este de 20—70%, ajungînd pînă la 80% atunci cînd există un singur semn de letalitate și respectiv la 96 și 100%, cînd există două—trei semne asociate.

Cercetările efectuate de diverși autori au confirmat în mare parte supozițiile lui Wilson, evidențiind în același timp asocierea frecventă, în peste 50% din cazuri, a mai multor semne de letalitate. Importanța practică a acestor observații rezidă în aceea că depistarea unui semn de letalitate presupune investigații amănunțite pentru evidențierea și tratarea precoce a alterărilor funcționalității celorlalte organe vitale.

Explorarea pulmonară radiologică efectuată periodic, cel puțin o dată pe săptămînă sau la 2—3 zile, ori de cîte ori aspectele clinice și metabolice o impun, evidențiază frecvent modificări patologice de tip sindrom de insuficiență respiratorie acută sau de infecții supraadăugate, parenchimale sau pleurale. Aceste compli-

Scanned with OKEN Scanner

caţii pulmonare de suprainfectare, singure sau în asociere cu grefa endocardică, contribuie la evoluţia ireversibilă a multor cazuri de şoc septic după reechilibrarea hemodinamică, chiar în lipsa alterărilor vizibile a celorlalte parenchime nobile. Apare evidentă importanţa componentei septico-piemice, izolată sau în asociaţie cu suprainfectarea, în menţinerea evoluţiei grave postreechilibrare a multor cazuri de şoc septic.

În patologia septică obstetricală procesele tromboflebitice pelviene sau reactivarea complicaţiilor septice de la poarta de intrare stau deseori la baza apariţiei complicaţiilor de tip septico-piemic şi la întreţinerea lor.

Grefa septică endocardică reprezintă o altă entitate ce contribuie la evoluţia ireversibilă a multor cazuri care aparent sînt echilibrate hemodinamic şi parţial şi metabolic. O ilustrare a acestor date o constituie cazul redat mai jos.

G.O., în vîrstă de 24 de ani, cu domiciliul în judeţul Ilfov, internată în Clinica Polizu la data de 14.V.1976, cu diagnosticul de avort septic luna a III-a, stadiul I (F.O. nr. 7 436). După explorarea complexă clinică, bacteriologică, hematologică şi biochimică se instituie tratament antibiotic cu penicilină 5 000 000 u.i./24 de ore, kanamicină 1 g. La 12 ore de la instituirea tratamentului, în prezenţa tabloului clinic: temperatură 37,3°, puls 100/min., tensiune arterială 100/60 mm Hg, diureză 1 500 ml, ionogramă urinară normală, leucocite 9 600/mm$^3$ cu polinucleoză, Hb 10,2 g%, hematocrit 32%, trombocite 180 000, fibrinogen, teste plasmatice de coagulare în limite normale, ritm respirator 22/min., tegumente şi mucoase normale, comportament psihonervos echilibrat, normal, floră mixtă, cu predominanţa grampozitivilor la examenul bacteriologic al frotiului endocervical colorat Gram; se practică chiuretaj uterin sub protecţia a 2 500 000 u.i. penicilină, intravenos, în perfuzie, şi kanamicină 0,5 g i.m. administrat cu 1/2 oră înainte de intervenţie.

La 4 ore postoperator se dezvoltă o stare de şoc, precedată de frisoane, de durată între 3 şi 10 minute, la interval de 4—5 minute, în număr de 5, urmate de febră cu valori cuprinse între 38—40°. După al patrulea frison se constată o cădere tensională cu maxima între 40—60 mm Hg, tahipnee, puls 140/min., slab, depresibil, regulat, extremităţi cianotice reci, fenomene de agitaţie psihomotorie. Se instituie de urgenţă perfuzii cu sînge 750 ml, ser fiziologic 1 500 ml, dextran 500 ml, continuîndu-se reechilibrarea prin perfuzii cu soluţie glucozată 10% în cantitate de 1 500 ml, în total de 5 250 ml, eşalonate pe o durată de 16 ore. La o oră de la instalarea perfuziei, cu introducerea unui volum de aproximativ 500 ml, concomitent cu administrarea a 2 g meticilină, 80 mg gentamicină, 200 mg hidrocortizon, tensiunea arterială maximă ajunge la 80 mm Hg, menţinîndu-se timp de 6 ore la această valoare, iar diureza, suprimată iniţial pe o perioadă de 2 ore, se reia progresiv, ajungînd la 1 700 ml prin inducţie cu furosemid şi manitol.

După acest interval cifrele tensionale se prăbuşesc din nou la valori maxime de 50—60 mm Hg pentru un timp de 1/2 oră, după care asistăm la o creştere a maximei la 90 mm Hg. Continuarea terapiei, cu suplimentarea ei prin administrarea a 150 mg hidrocortizon, face ca valorile tensionale să urce progresiv la nivelul cifrelor premergătoare intervenţiei. Această stabilitate a fost atinsă la 18 ore de la intervenţie.

În prima zi după operaţie, curba termică arată 37,8° vesperal şi 37,3° matinal, T.A. 10/6, puls 120/min., respiraţii 32/min., diureză 2 500 ml, uree sanguină 0,50 mg$^0/_{00}$; investigaţia Astrup evidenţiază acidoză metabolică. Pe baza acestui tablou biochimic se continuă reechilibrarea volemică cu o cantitate de 3 500 ml/24 de ore, respectînd proporţiile cristaloide/macromolecule/coloide. Dat fiind valorile normale hematologice (Hb 11%, hematocrit 36%), proteice, de sediment urinar şi lipsa oricărei leziuni radiologice şi clinice pulmonare, se menţine în continuare tratamentul antibiotic cu meticilină 8 g/24 de ore, gentamicină 240 mg/24 de ore, plus corecţie hidro-electrolitică şi metabolică mixtă, 1 500 ml parenteral, restul în administrare orală, cu un bilanţ caloric de 2 500 kcal/24 de ore. Prelungirea alimentaţiei şi echilibrării parenterale încă 48 de ore s-a datorit prezenţei unor fenomene de meteorism abdominal, cu dureri hipogastrice, dar fără alte elemente sugestive pentru un proces inflamator infecţios peritoneal.

După 90 de ore s-a trecut la alimentaţie şi echilibrare exclusiv orale, sub controlul complex al tuturor parametrilor menţionaţi, integraţi în cadrul evoluţiei clinice locale (genitale) şi sistemice şi a cercetării evoluţiei ponderale. Terapia antibiotică s-a menţinut în forma de asociere menţionată.

Cercetarea hemo-leucogramei după 5 zile arată: Hb—11,5 g%, hematocrit—37%, leucocite—7 800, N — 75%, S — 18%, M — 3%; L — 4%, V.S.H. — 60/85, temperatură—37,2° vesperal şi 36,7° dimineaţa. Se continuă tratamentul anti-

Scanned with OKEN Scanner

biotic încă 5 zile, pînă în momentul lipsei febrei pe o perioadă de 4 zile.

Rezultatele investigației hematologice se mențin în limitele menționate cu ocazia bilanțului după 5 zile, examenul genital arată involuție uterină normală, fără prezența de modificări patologice pelvi-genitale. Curba febrilă nu prezintă oscilații peste 37°, investigațiile urinare și renale corelate cu cele cardio-pulmonare dau relații normale.

La 3 zile de la întreruperea tratamentului antibiotic, bolnava prezintă un frison cu febră de 38,7°, tahicardie, puls 120/min., tahipnee, respirații 34/min., ușoară cianoză a extremităților și cîteva raluri umede bazale. În fața acestui tablou clinic, fără modificări tensionale, dar cu aspectul unei insuficiențe cardio-respiratorii acute, se decide reluarea tratamentului antibiotic, cu asociația ampicilină 4 g/24 de ore, gentamicină 240 mg/24 de ore, precum și coronarodilatatoare, antipiretice și 50 mg mialgin intramuscular. Fenomenele acute diminuează, pulsul se stabilizează în jurul cifrei de 100, temperatura luată la o oră după episodul menționat este de 37,7°, T.A. 110/70. Investigațiile hematologice arată: Hb 10,7 g%, hematocrit 34%, trombocite 120 000, testele plasmatice de coagulare în limite normale. Radiografia pulmonară nu arată modificări patologice iar monitorizarea diurezei arată un debit urinar de 40 ml/oră, cu o densitate de 1 019 și pH acid. După două zile de tratament antibiotic și roborant, starea generală se ameliorează progresiv, temperatura este de 36,7° dimineața și 37,2° seara, leucograma arată 11 200 leucocite, cu deviere la stînga a formulei și cu neutrofilie. Controlul cardio-pulmonar descoperă un junghi toracic bazal drept, însoțit de cîteva raluri umede. Nu se evidențiază alte modificări stetacustice și nici aspecte patologice radiologice. Se continuă tratamentul, pentru ca a 5-a zi să reapară frisonul, febra, cianoza, tahipneea, cu junghi toracic de partea stîngă, ce impun tratament complex, sedativ, tranchilizant, antipiretic și de resuscitare cardio-pulmonară. Examenul clinic evidențiază raluri umede bazale bilaterale, suspicionîndu-se insuficiență cardio-respiratorie acută de etiologie embolică. Hemocultura pune în evidență, după 2 zile, prezența de *Pseudomonas* sensibil la piopen. Se instituie tratament cu piopen în doză de 32 g/24 de ore, asociat cu cefalosporin (keflin) în doză de 4 g/24 de ore. După 2 zile starea generală se ameliorează, fenomenele cardio-pulmonare diminuează foarte mult, tabloul hematologic arată: Hb 9,2 g%, hematocrit 30%, leucocite 7 200, V.S.H. 80/120, trombocite 100 000/mm³. Radiologic apar imagini de condensare bazale, bilaterale, precum și lamă lichidiană, bazal, bilateral. În fața acestui tablou se stabilește diagnosticul de septico-piemie cu punct de plecare tromboflebită pelviană și se procedează la tratament complex, conform indicațiilor hemoculturii și manifestărilor simptomatice și biologice sistemice. După 4 zile de evoluție aparent favorabilă clinic, apar o serie de tulburări hemodinamice caracterizate prin scăderea cifrelor tensionale sub 70 mmHg maxima, puls peste 140, respirații 42/min., cianoză a extremităților, care sînt reci, uscate. Instalarea șocului septic impune resuscitare complexă; fenomenele se amendează după 2 ore, pentru ca ulterior bolnava să evolueze progresiv defavorabil, în ciuda tuturor măsurilor de reechilibrare; la 10 ore de la acest episod apare prăbușirea hemodinamică și respiratorie cu decesul bolnavei.

Examenul necroptic a arătat septico-piemie cu prezența, în cantitate abundentă, de puroi la nivel pericardic, pleural, pulmonar, peritoneal, alături de microabcese cerebrale.

Cazul de mai sus prezintă o serie de particularități în ceea ce privește evoluția clinică și aspectele terapeutice. El evidențiază varietatea formelor îmbrăcate de complicațiile septice, alternanța complexă a stărilor septice cu fenomene de șoc cu stările septico-piemice. De asemenea, așa cum s-a remarcat, se conturează foarte clar evoluția în puseuri, precum și o altă caracteristică a infecțiilor genitale, care constă în așa-zisa desfășurare bifazică. Aspectul bifazic este generat de particularitățile comportamentului structurilor vasculo-conjunctive utero-pelviene și de imprevizibilitatea evolutivă a proceselor tromboflebitice cu această localizare, care, chiar în absența oricăror elemente clinice, pot determina reactivări și complicații locale, dar mai ales la distanță, de tipul septicemiilor, septico-piemiilor și șocului septic.

Semnificația practică a cazului prezentat constă în aceea de a privi cu mare rezervă procesul de vindecare după stările septice cu poartă de intrare genitală și de a acorda o atenție mare dispensarizării corecte a acestor cazuri, conducerii adecvate a tratamentului antibiotic, verificării clinice și biologice a stabilității procesului infecțios etc.

Scanned with OKEN Scanner

**Diagnostic diferențial.** Diagnosticul pozitiv al șocului septic în general se pune cu ușurință, el efectîndu-se pe baza asocierii tulburărilor hemodinamice la tabloul de tip septic. În cazurile cu tulburări hemodinamice puțin manifeste sau cu fenomene septice premergătoare acestora, nedepistate de clinician, și în cazul ascunderii acestora de către bolnavă, diagnosticul întîmpină o serie de dificultăți, el bazîndu-se mai ales pe depistarea anumitor insuficiențe de organe vitale, cum ar fi insuficiența renală acută, sindromul hepato-nefretic, insuficiența cardio-pulmonară sau chiar apariția unei stări de comă în cadrul unui sindrom septicemic cu tulburări severe de perfuzie sau cu însămînțare masivă meningo-encefalică.

Entitățile clinice mai frecvent simulate de șocul septic sînt reprezentate de:

— embolia pulmonară, mai ales cînd fenomenele de detresă respiratorie însoțite de dispnee, cianoză, opresiune toracică și junghi, domină tabloul clinic. Apariția brutală a acestor fenomene, mai ales în cadrul unei infecții cu poartă de intrare genitală, va pune problema diferențierii unui proces de însămînțare pulmonară, față de embolia septică cu punct de plecare o tromboflebită pelviană sau o grefă endocardică. Deseori fenomenele pulmonare apar după un interval liber, de aparentă însănătoșire, dar o investigare corectă clinică, anamnestică, radiologică și electrocardiografică permite deseori precizarea diagnosticului.

Modificările ECG pot reproduce tabloul unui cord pulmonar acut cu rotație axială dreaptă, creșterea undei P în derivațiile $D_2$ și $D_3$ și accentuarea undei S.

Corelarea datelor clinico-anamnestice cu ECG, presiunea venoasă centrală, tensiunea arterială, pulsul și examenul radiologic permite deseori precizarea diagnosticului;

— sindromul abdominal acut cu fenomene hemodinamice secundare pune de asemenea mari dificultăți de diagnostic diferențial, mai ales atunci cînd sînt prezente elemente de iritație peritoneală sau de peritonită tipică, iar tulburările hemodinamice nu sînt bine conturate. În aceste cazuri se va avea în vedere faptul că, frecvent, abdomenul acut septic este însoțit de șoc infecțios;

— patologia meningo-encefalitică pune de asemenea probleme de diferențiere între contaminarea cerebro-meningiană din cadrul unei septicemii sau al unei embolii septice paradoxale și infecțiile intercurente virale cu atingerea acestor structuri;

— meningo-encefalita bacilară pune probleme dificile de diagnostic diferențial cu șocul septic, mai ales cînd apare în cursul evoluției sarcinii sau în lăuzia imediată. Ceea ce frapează este discrepanța dintre gravitatea tabloului clinic, ce poate ajunge pînă la stare de comă, și lipsa oricărei manifestări de natură septică la nivelul porții de intrare, al căilor respiratorii superioare, renale sau cu altă localizare. Investigația radiologică pulmonară corelată cu biochimia și citologia lichidului cefalorahidian permite precizarea diagnosticului;

— embolia amniotică apărută la femeile cu teren deficitar, debilitat (anemie, carență proteică), cu lipsa unor date certe privind stabilirea momentului de ruptură a membranelor, prin fenomenele sale complexe pulmonare și afectarea hemodinamică și fluido-coagulantă, poate preta la confuzie cu șocul septic. Diferențierea se bazează pe reevaluarea evoluției travaliului, a momentului rupturii membranelor, a evoluției acestuia după ruptura membranelor, pe anamneza obstetricală și medico-chirurgicală complexă. În general, embolia amniotică este o complicație a travaliilor hiperkinetice, explozive; ea apare după ruptura membranelor, întîlnindu-se mai frecvent la multipare. În determinismul său intervin, pe lîngă factorii biochimici și mecanici proveniți din embolusurile amniotice (lichi-

Scanned with OKEN Scanner

diene şi celulare), şi fenomenele imunoalergice;

— emboliile cu punct de plecare tromboflebite asimptomatice, cu localizare în special la nivelul membrelor inferioare, pot ridica probleme de diferenţiere faţă de tulburarea de perfuzie de etiologie septică;

— edemul pulmonar acut, cardiac, toxic, alergic, medicamentos, infecţios, pune de asemenea probleme dificile de diagnostic diferenţial. În cadrul edemului imunoalergic, diferenţierea componentei septice bacteriene de componenta virală sau cardiacă este greu de făcut, dat fiind asocierea în tabloul clinic, deseori, a fenomenelor de hipertermie şi frisoane, ce pot mima foarte bine o stare septică şi care au la bază fenomenele complexe ce însoţesc conflictele antigen-anticorp.

*Tratament*

Tratamentul şocului septic din patologia obstetricală prezintă o serie de particularităţi ce ţin de modificările complexe induse de starea de gestaţie atît la nivel cardio-hemodinamic, renal, pulmonar şi hepatic, cît şi la nivel de metabolism hidroelectrolitic, proteic, glucidic, lipidic. Aceste transformări complexe se vor repercuta asupra funcţionalităţii diferitelor sectoare, a schimburilor metabolice şi biochimice dintre ele, cu afectarea, în ultimă instanţă, a structurilor fundamentale conjunctive şi celulare.

O prezentare exhaustivă a tratamentului şocului septic este imposibil de făcut în cadrul de faţă, de aceea vom căuta să conturăm principiile terapeutice, cu individualizarea diferitelor procedee în contextul aspectului clinico-patologic şi biochimico-metabolic şi evolutiv.

**Tratamentul profilactic** presupune o funcţionalitate corectă a consultaţiei prenatale, cu investigarea clinică şi biologică complexă a fiecărei gravide, în funcţie de particularităţile terenului. Depistarea la timp şi tratarea patologiei carenţiale, electrolitice, proteice, cu respectarea normelor de igienă gravidică, facilitează prevenirea multor cazuri de complicaţii septice. Funcţionalitatea armonioasă a circuitelor funcţionale în cadrul unităţilor spitaliceşti de asistenţă obstetricală permite profilaxia patologiei septice, legată de avort, parturiţie, intervenţii obstetricale sau chirurgicale. Dirijarea corectă a travaliului, cu evitarea travaliilor laborioase cu o durată de peste 24 de ore, precum şi evitarea pe cît posibil a prelungirii peste 12—16 ore a duratei travaliului cu membrane rupte, evitarea tuşeurilor frecvente, respectarea condiţiilor de efectuare a tuşeurilor, respectarea indicaţiilor şi condiţiilor de efectuare a intervenţiilor obstetricale şi chirurgicale sînt cîţiva din factorii ce contribuie la profilaxia infecţiei în practica obstetricală.

Depistarea la timp şi tratarea corespunzătoare a endometritelor, a complicaţiilor infecţioase ale avortului, a complicaţiilor plăgilor operatorii permite profilaxia septicemiilor şi a şocului septic ce pot complica aceste stări.

Prezentarea măsurilor profilactice, cu reamintirea unor principii foarte bine cunoscute, ţine de importanţa lor practică, precum şi de lipsa oricărui criteriu previzibil privind direcţiile evolutive ale unei complicaţii infecţioase, apărută în cursul sarcinii sau al lăuziei.

Un aspect foarte important al terapiei profilactice este reprezentat de abţinerea cu orice preţ de la antibioticoterapia profilactică de acoperire, care stă frecvent la baza suprainfecţiilor şi a septicemiilor cu germeni rezistenţi, în special gramnegativi, ce determină complicaţii grave soldate adesea cu decesul bolnavei.

Semnificaţia practică a acestor măsuri este ilustrată de cercetările efectuate de C. Richaud, Rapin, Ives şi colab., Creevy şi colab., care au constatat o diminuare de 2—3 ori a infecţiilor postoperatorii, a complicaţiilor septicemice şi a şocului

Scanned with OKEN Scanner

septic în serviciile chirurgicale şi de reanimare şi terapie intensivă odată cu suprimarea antibioticoterapiei profilactice, aşazisă de acoperire, care de fapt nu are alt rol decît de a perturba interrelaţiile dintre germenii patogeni şi organismul uman, cu apariţia unor forme rezistente pe un teren imunitar perturbat de respectivele antibiotice.

Infecţiile apărute pe fondul unei antibioticoterapii profilactice sînt deseori foarte greu de diferenţiat etiologic, punîndu-se problema evoluţiei procesului contaminant iniţial, dezvoltării unui proces septic în prezenţa unei flore rezistente selectate sau apariţiei unei suprainfecţii.

Cercetarea atentă a fenomenelor de compatibilitate sanguină, a aspectului sîngelui, a duratei de conservare, precum şi a tuturor celorlalte soluţii administrate, cu păstrarea tuturor regulilor de asepsie şi antisepsie pentru fiecare gest terapeutic, medical şi chirurgical, contribuie de asemenea, în mare măsură, la profilaxia complicaţiei infecţioase, în general, şi a şocului septic, în special.

**Tratamentul curativ.** Complexitatea terapiei şocului septic presupune o conducere ştiinţifică şi o ierarhizare a măsurilor terapeutice, în funcţie de gravitatea cazului, agentul etiologic, intensitatea modificărilor clinice şi metabolice. De aceea, ţinînd seama de aceste cîteva considerente, vom încerca să schiţăm criteriile terapeutice, precum şi terapia fiziopatologică a modificărilor apărute la nivelul organelor vitale.

Tratamentul va fi condus în funcţie de evoluţie, căutîndu-se monitorizarea funcţiilor cardio-vasculară, pulmonară, renală, hepatică, volumului sanguin, echilibrului acido-bazic sanguin, echilibrul hematologic, metabolismului hidro-electrolitic, proteic, lipidic, precum şi aspectelor comportamentului imunologic.

Tratamentul antibiotic va fi instituit cît mai precoce, prezentînd însă o serie de particularităţi ce ţin de agentul etiologic, intensitatea tulburării hemodinamice, poarta de intrare, funcţionalitatea parenchimelor vitale, în special ficat şi rinichi, proprietăţile farmacologice ale agentului terapeutic. Cunoscut fiind rolul important jucat în etiologia şocului septic de germenii gramnegativi şi de bacteriile anaerobe, asociaţiile antibiotice, în lipsa unor investigaţii bacteriologice şi de testare a sensibilităţii germenilor, vor lua în consideraţie criteriile clinico-statistice privind particularităţile infecţiilor cu poartă de intrare genitală. Pentru cazurile provenite din alte spitale sau care au dezvoltat tulburarea hemodinamică după minimum 24 de ore de la internarea în respectiva unitate vor fi luate în consideraţie, pe lîngă datele prezentate, particularităţile epidemiologice ale florei, în concordanţă cu analiza epidemiologică a contaminării respectivei instituţii.

În general, pentru infecţiile genitale cu prezenţa precoce a fenomenelor de hemoliză unde se presupune posibilitatea unor infecţii cu anaerobi, în special cu clostridii, element suspicionat şi prin examenul lamei colorate Gram, ce arată bacterii grampozitive incapsulate, pleiomorfe, se va asocia penicilină 10 000 000—12 000 000 u.i./24 de ore cu cloramfenicol, sau penicilină cu clindamicină. Alte asociaţii sînt: eritromicină+cefalosporine, cloramfenicol+eritromicină. În cazurile în care frotiul arată prezenţa de germeni gramnegativi, presupunîndu-se cu cea mai mare posibilitate o infecţie cu *E. coli*, asociaţiile antibiotice vor cuprinde: ampicilină+gentamicină, ampicilină+kanamicină, cefalosporină+kanamicină, cefalosporină+gentamicină. În infecţiile stafilococice, în lipsa unei investigaţii bacteriologice, dat fiind existenţa suşelor rezistente, se va recurge la tratament cu peniciline semisintetice, penicilinazorezistente, cum ar fi oxacilina, meticilina, nafcilina sau cefalosporina, vancomicina. Suşele de stafilococi rezistente la meticilină vor bene-

Scanned with OKEN Scanner

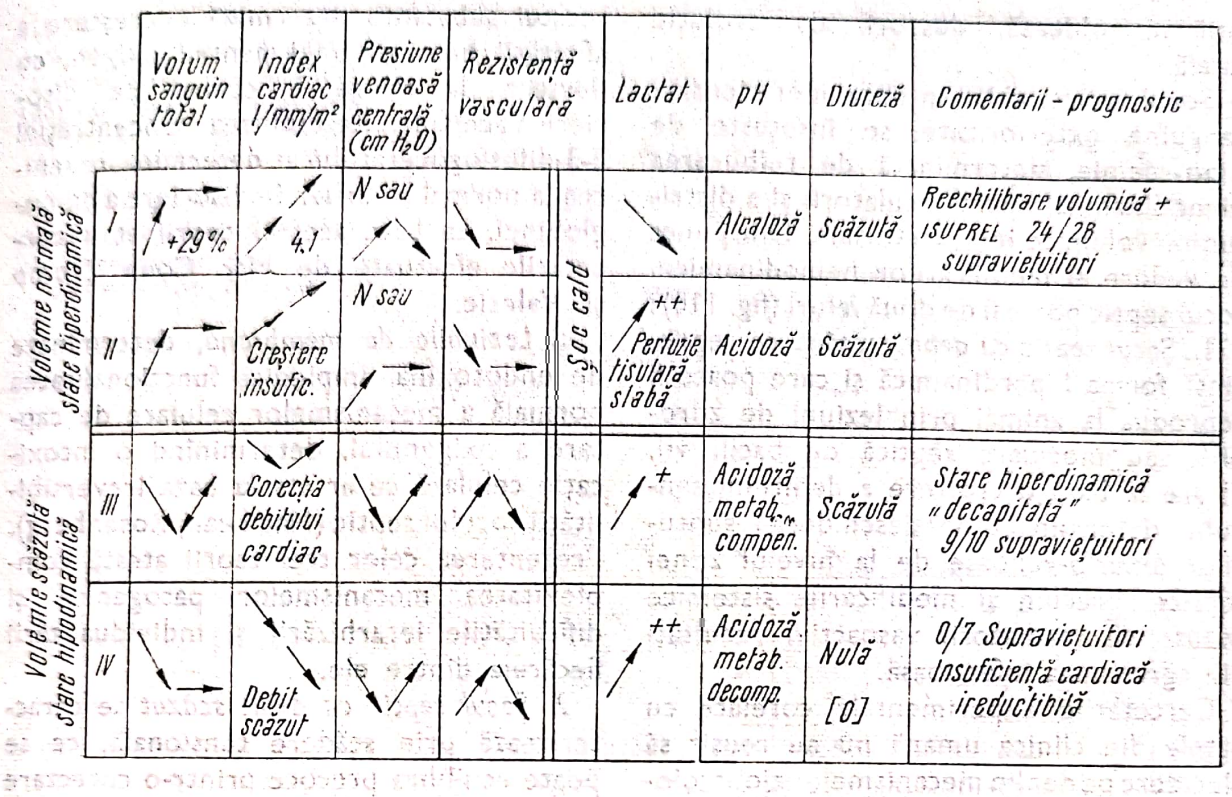



*Fig. 118.* — Compartimentarea tipurilor de şoc septic după modificările hemodinamice (după C. Faye).

ficia de asociaţia vancomicină+gentamicină. Alte asociaţii posibile, preconizate în infecţiile din sfera genitală sînt cloramfenicol+gentamicină, clindamicină+gentamicină, carbenicilină+gentamicină.

Prezentarea amănunţită a particularităţilor terapeutice ale stărilor septice cu poartă de intrare genitală şi criteriile de dirijare a tratamentului au fost făcute cu ocazia terapiei septicemiilor în practica obstetricală.

Tratamentul de reechilibrare hemodinamică are la bază o evaluare complexă clinică şi paraclinică a funcţionalităţii aparatului cardio-respirator şi a modificărilor volemice şi microcirculatorii induse de agresiunea septică. Criteriile de dirijare a tratamentului cuprind:

— elemente clinice: tensiunea arterială, pulsul, coloraţia tegumentelor, umiditatea tegumentelor, temperatura, desenul venos periferic, vizibilitatea jugularelor, manifestările respiratorii, cerebrale, diureza orară, intrările şi ieşirile etc.;

— elemente de investigare paraclinică: electrocardiogramă, presiune venoasă centrală, tensiune arterială, debit cardiac, biochimie plasmatică, teste de schimb respirator, volum sanguin etc.

Realizarea corectă a înlocuirii hemodinamice, care să permită menţinerea în limite normale a microcirculaţiei, fără afectarea funcţionalităţii cardio-pulmonare sau a echilibrelor biochimice plasmatice, presupune cunoaşterea modificărilor induse de starea septică, precum şi capacităţile compensatorii specifice fiecărui organism şi fiecărei stări fiziologice şi patologice.

Dacă organismul uman poate supravieţui unei pierderi de 85% din funcţiile hepatice, 75% din funcţiile renale, 75% din masa eritrocitară, 55% din capacitatea respiratorie, în schimb o pierdere de 1/3 din volumul sanguin determină un şoc sever, care dacă nu este corectat în timp

util se soldează, deseori, cu evoluţie fatală.

Şocul septic, chiar în lipsa unor pierderi sanguine exteriorizate, se însoţeşte de hipovolemie, determinată de tulburarea hemodinamicii microcirculatorii şi a distribuţiei volemice intersectoriale. Din punct de vedere al modificărilor hemodinamice, şocul septic poate fi de două feluri (fig. 118):

1. *Şocul septic cu debit crescut*, ce reprezintă forma hiperdinamică şi care poate fi reprodus la animal prin leziuni de zdrobire sau inoculare septică de bacili vii. El are la bază o creştere a debitului sanguin, determinată de deschiderea şunturilor arterio-venoase de la nivelul zonei septice, precum şi modificările sistemice induse de mediatorii vasoactivi rezultaţi din agresiunea infecţioasă.

Cercetările experimentale corelate cu datele din clinica umană nu au reuşit să elucideze pe deplin mecanismele fiziopatologice ale acestei modificări hemodinamice, care, în ciuda hipervolemiei şi a hiperkineziei, nu asigură aportul respirator şi metabolic necesar funcţionalităţii bazale a ţesuturilor.

În prezent, se discură 3 ipoteze privind geneza tulburării de perfuzie din forma hiperdinamică a şocului septic:

a) *fenomenele hiperdinamice*, în ciuda măririi debitului cardiac, nu reuşesc să realizeze aportul tisular respirator şi metabolic, datorită creşterii necesităţilor tisulare determinate de procesul infecţios. Acesta este conceptul elaborat de Mac Lean în 1967, pornind de la observaţiile experimentale că o creştere a temperaturii centrale cu 1° antrenează o creştere a debitului cardiac de la 2,6 la 4,7 l/min./m$^2$.

*b)* Un alt concept acordă importanţă mare *patologiei de eliberare şi folosire tisulară a oxigenului*, conturată odată cu depistarea rolului important jucat de 2-3-difosfogliceratul conţinut în globulele roşii, în doză de 30 mEq/l în eliberarea şi folosirea oxigenului la periferie. Scăderea acestei substanţe determină o creştere a afinităţii hemoglobinei pentru oxigen, cu deviere la stînga a curbei de disociere a acesteia. Restabilirea concentraţiei 2-3-difosfogliceratului ar determina revenirea la normal a curbei de disociere a hemoglobinei. La baza acestei teorii stau cercetările efectuate de Mac Conn, Gump şi Valerie.

c) *Leziunile de membrană*, determinate de endotoxină, împiedică funcţionalitatea normală a mecanismelor celulare de captare a oxigenului, determinînd o intoxicaţie celulară ce ar sta la baza ireversibilităţii şocului septic (Mac Lean, Rosenberg). Prezentarea celor trei teorii atestă complexitatea mecanismelor patogenice şi dificultăţile ierarhizării şi individualizării fiecăreia dintre ele.

2. *Şocul septic cu debit scăzut* se caracterizează prin scădere tensională, ce se poate echilibra precoce printr-o corectare volemică corespunzătoare, reprezentînd de fapt transpunerea în clinică a modelului de şoc endotoxinic la animale. La baza acestei forme de şoc stau alterările intense venoase microcirculatorii, ce determină acumularea şi sechestrarea la periferie a unei cantităţi importante din volumul sanguin, în teritoriul venular, care în lipsa unei corecţii precoce şi corecte, prin modificările hipoxice şi biochimice locale, determină extravazare hidro-electrolitică, proteică şi hematică, cu toate consecinţele ei. În experienţele pe cîine, modificările cele mai pregnante de sechestrare sanguină cu sîngerare viscerală apar la nivel digestiv, fiind afectate în special ansele intestinale şi mezourile. Această formă de şoc este deseori rezultanta unor agresiuni endotoxinice severe, în cadrul infecţiilor cu germeni gramnegativi, ce alterează profund microcirculaţia, depăşind posibilităţile de compensare volemică. Corectarea volemică la timp, cu asocierea în grade diferite a terapiei antiinfecţioase şi de combatere a fenomenelor vasculo-hemodinamice, toxice, imuno-alergice, biochimice, deter-

Scanned with OKEN Scanner

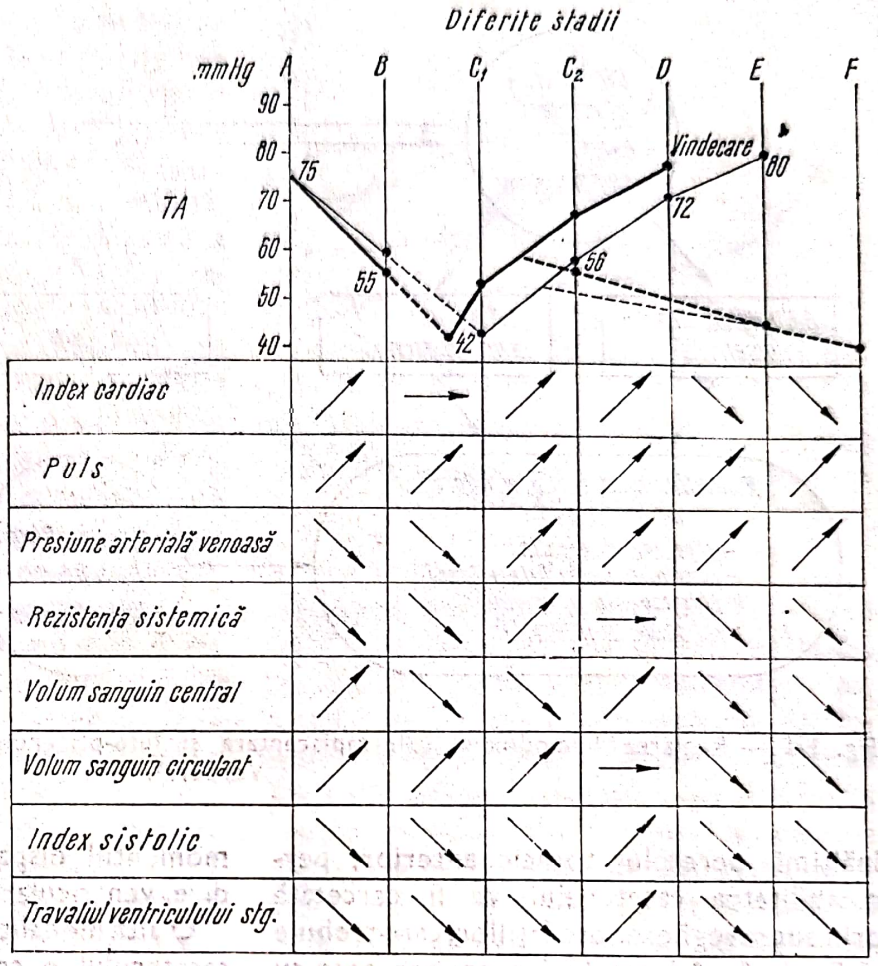



*Fig. 119.* — Intricarea evolutivă a indicilor hemodinamici în şocul septic necomplicat (după C. Faye). Evoluţia este împărţită în 7 perioade în funcţie de valoarea TA.

A-punct de plecare; A-B-$C_1$-faza de hipotensiune iniţială; B-$C_1$-faza de hipotensiune maximă; $C_1$-$C_2$-D-vindecare; $C_1$-$C_2$-E-F-deces.

mină evoluţia favorabilă în multe din aceste cazuri.

Aceste două forme de şoc septic pot apărea în intricări diferite, în funcţie de particularităţile echilibrului volemic, agentul etiologic, măsurile terapeutice, momentul instituirii tratamentul, particularităţile reactive ale organismului. Intricarea lor şi afectarea diferenţiată microcirculatorie şi biochimică explică necesitatea monitorizării complexe, în cadrul terapiei de reechilibrare hemodinamică a stărilor de şoc în general şi a celui septic în special (fig. 119).

În practica obstetricală, creşterile volemice, ce pot ajunge pînă la 45% peste valorile normale din afara sarcinii, imbibiţia tisulară, depolimerizările conjunctive, profilul biosintetic proteic hepatic, creşterea glicoproteinelor, creşterea globulinelor, modificările imunobiologice, viteza mare de circulaţie între sectorul vascular şi interstiţial reprezintă cîteva din caracteristicile ce imprimă anumite particularităţi modificărilor şi reechilibrărilor volemice.

În realizarea unei reechilibrări corecte volemice, investigarea presiunii venoase centrale prezintă o importanţă majoră, valoarea acesteia fiind concordantă cu instrumentarul folosit, acurateţea tehnică, particularităţile modificărilor volemice, funcţionalitatea miocardică. Deci, respectarea tehnicii de prelevare şi folosirea unui material şi instrumentar adecvate reprezintă condiţii de mare importanţă în fidelitatea acestei investigaţii.

Cateterul va trebui să aibă un calibru minim de 1,5 mm; el trebuie introdus profund pînă la nivelul atriului drept; poziţia membrului cateterizat va fi la nivelul

Scanned with OKEN Scanner

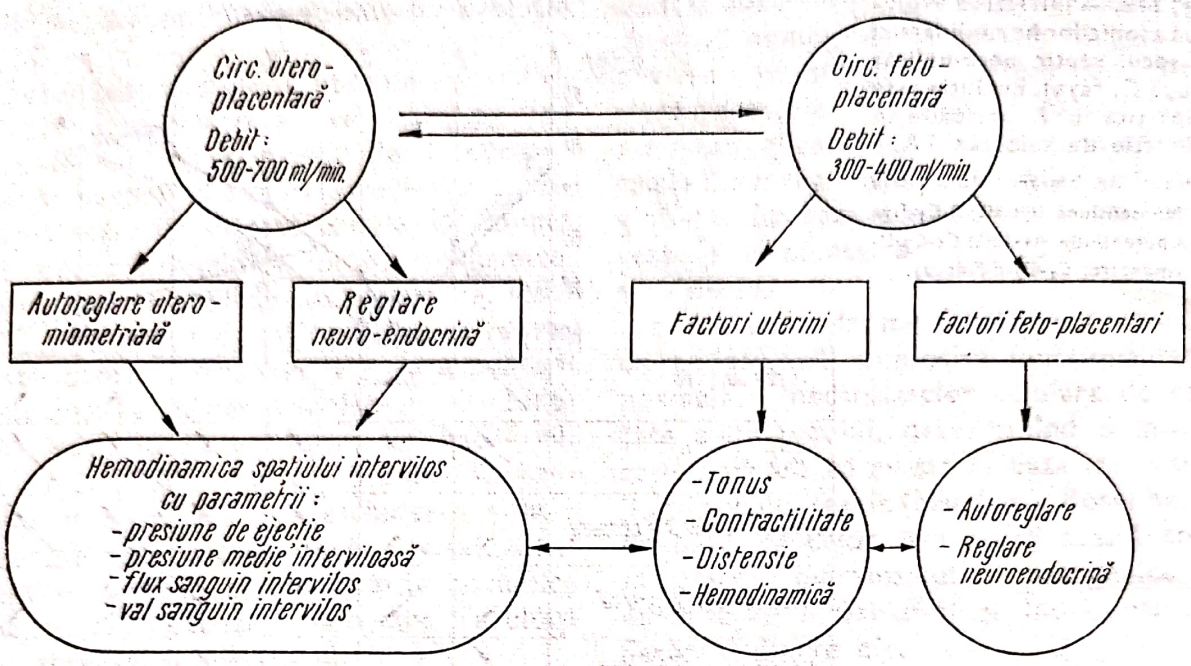



*Fig. 120.* — Reglarea hemodinamică intraplacentară şi feto-placentară în sarcină (după Helmuth Vorherr).

înălţimii peretelui toracic anterior, permeabilitatea cateterului va fi cercetată prin supravegherea oscilaţiilor, care trebuie să fie de 1—1,5 cm $H_2O$ şi concordante cu ritmul respirator.

Oscilaţiile respiratorii reprezintă un criteriu nu numai de permeabilitate ci şi de verificare a poziţiei intratoracice a acestuia. Pentru evitarea poziţiilor anormale se preconizează catetere gradate care trebuie introduse 45 cm, dacă se foloseşte calea venei femurale, 40 cm, dacă se foloseşte calea bazilică, 15—20 cm, pentru vena jugulară şi 12 cm, pentru subclavie. În momentul introducerii, se va verifica, prin aspiraţie cu seringa, permeabilitatea cateterului, iar păstrarea acesteia, prin testul oscilaţiei respiratorii. Pătrunderea cateterului dincolo de limita atriului drept se evidenţiază, în caz de păstrare a permeabilităţii, prin asocierea la oscilaţiile respiratorii a celor sincrone cu pulsul. În acest caz, cateterul a ajuns la nivelul ventriculului drept, impunîndu-se retragerea sa cu cîţiva centimetri, pînă în momentul dispariţiei oscilaţiilor miocardice ventriculare concomitente.

O altă modalitate de controlare a poziţiei cateterului o constituie observarea poziţiei acestuia cu ajutorul examenului radiologic. Importanţa respectării tuturor principiilor tehnice este fundamentală, deoarece o reechilibrare corectă este legată de interpretarea adecvată a valorilor presiunilor venoase centrale.

Valorile normale ale acesteia, la o persoană în decubit dorsal, sînt de 13—18 cm $H_2O$ şi reflectă presiunea de umplere a ventriculului drept.

Noţiunea de presiune de umplere reflectă răspunsul cardiac pentru o anumită presiune, în funcţie de gradul de competenţă a fibrei miocardice. Pentru un anumit grad de competenţă, performanţa cardiacă este în funcţie de presiunea de umplere sau de presiunea venoasă centrală, conform legii Starling. În lipsa unor alterări ventriculare, presiunea venoasă centrală reflectă, destul de corect, modificările volumului sanguin circulant, acesta

fiind modificat ca urmare a pierderilor sau ca urmare a perturbărilor de întoarcere venoasă, cu reţenţia masei sanguine în teritoriul microcirculator. La prima vedere presiunea venoasă centrală (PVC) reflectă funcţia cordului drept, dar ea permite, în egală măsură evaluarea funcţională a cordului stîng, în cazul cordului normal sau în cazul alterărilor globale simetrice.

În cazul insuficienţei ventriculare stîngi, o presiune de umplere normală a cordului stîng poate provoca o supraîncărcare în mica circulaţie, cu apariţia edemului pulmonar. Această entitate este cunoscută sub numele de patologie cardiacă asimetrică. Precizarea diagnostică, în asemenea cazuri, presupune completarea investigaţiei prin determinarea presiunii arteriale pulmonare sau mai corect a presiunii capilare, dar tehnicile de investigaţie hemodinamică prin microcateterism pulmonar nu au intrat încă în practica curentă.

Corelarea PVC cu ECG şi cu testul cu verde indocianic permite aprecierea ritmicităţii funcţionalităţii cardiace, a modificărilor biochimice, precum şi a stării circulaţiei periferice. Dispariţia verdelui indocianic este legată de eliminarea hepatică, iar perioada sa de înjumătăţire plasmatică reprezintă un test destul de fidel de cercetare a circulaţiei periferice.

Monitorizarea diurezei orare cu cercetarea densimetriei, a pH, a concentraţiei ionice, ureice şi creatininice permite investigarea funcţiei renale şi aprecierea perturbărilor hemodinamice în funcţie de gradul alterării renale.

Lactacidemia şi biochimia plasmatică (uree, creatinină, ionogramă, testul Astrup) reflectă indirect, prin intermediul acestor metaboliţi, tulburarea de perfuzie tisulară în cadrul cărora patologia hemodinamică deţine un rol major.

Obiectivele majore ale tratamentului de reechilibrare volemică sînt reprezentate de restabilirea unei volemii eficace, pe baza criteriilor clinice, tensionale, diureză orală, presiune venoasă centrală;

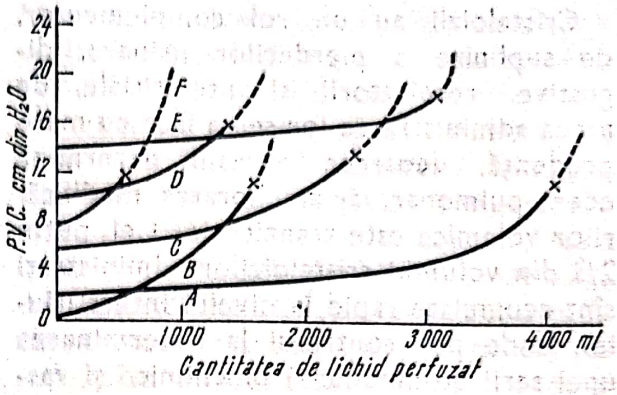



*Fig. 121.* — Corelaţii între presiunea venoasă centrală şi lichidul perfuzat (vezi şi legenda de la fig. 119).

realizarea acesteia va fi făcută în primul rînd prin folosirea soluţiilor cristaloide, serului fiziologic, soluţiei Hartmann, soluţiei Ringer, deşi soluţia aşa-zisă fiziologică nu reprezintă o soluţie echilibrată deoarece conţine 154 mEq sodiu şi 154 mEq clor, aducînd un aport excesiv al acestuia din urmă. Excesul de soluţie salină părăseşte patul vascular, depozitîndu-se în interstiţii, pentru ca ulterior să fie eliminat pe cale renală. Includerea lactatului în multe soluţii balansate, ca precursor bicarbonic, are la bază principiul de metabolizare normală a acestuia pînă la etapa de bioxid de carbon şi apă de către ficat, cu reţenţia bioxidului de carbon sub formă de bicarbonat, indispensabil în menţinerea echilibrului acido-bazic. Soluţiile balansate de tip Ringer-lactat sînt discutabile şi chiar contraindicate în formele de şoc rezistent sau refractar. Ideal în corectarea tulburărilor de echilibru acidobazic, asociate modificărilor volemice din cadrul şocului septic, ar fi folosirea soluţiilor bicarbonice, deşi acestea prezintă inconvenientul instabilităţii lor în soluţii şi al reacţiilor secundare. Adaptarea formulei de echilibrare volemică prin folosirea de cristaloizi va fi individualizată în funcţie de natura pierderilor supraadăugate agresiunii septice (vărsături, diaree, exsudat peritoneal).

Scanned with OKEN Scanner

Cristaloizii au un rol complementar, de suplinire a pierderilor urinare, digestive, respiratorii şi interstiţiale, de aceea administrarea lor se va face cu mare prudenţă, deoarece excesul determină edem pulmonar, iar ameliorarea modificărilor volemice este tranzitorie. Cel puţin 2/3 din volumul cristaloizilor administraţi sînt acumulate rapid la nivelul interstiţiului, unde pot contribui la determinarea unei serii de modificări biochimice şi vasculare, care să contribuie la întreţinerea şi agravarea cercului vicios determinat de tulburarea de perfuzie.

Completarea terapiei volemice cu sînge va fi făcută ori de cîte ori nivelurile hemoglobinei sînt sub 8 g% şi ale hematocritului sub 30%. În lipsa posibilităţilor de corectare imediată sanguină, se vor administra soluţii coloidale cum ar fi plasmă, albumină umană, coloizi sintetici. Produsele coloidale derivate din gelatină *(gelatine fluide)*, cum ar fi Haemacel, Plasmagel, Plasmion, prezintă o serie de avantaje: persistenţă peste 4—5 ore în sectorul volemic vascular, utilizare rapidă, toleranţă bună, pH alcalin. Inconvenientele sînt reprezentate de preţul de cost crescut, particularităţile de conservare, iar în cazul plasmei, de riscul de transmitere a hepatitei epidemice.

Soluţiile macromoleculare ocupă un loc important în terapia volemică, avînd o acţiune evidentă asupra debitului cardiac şi expansiunii volemice, deşi comportă riscuri de insuficienţă renală de tip nefroză osmotică, prin alterarea funcţionalităţii tubulare (în special produsele cu greutate moleculară mică). Fenomenele renale sînt, în general, reversibile la întreruperea tratamentului, în lipsa, însă, a unor leziuni coexistente de perfuzie sau agresiune septică. Alte inconveniente sînt reprezentate de riscul complicaţiilor de tip imunoalergic, fluido-coagulant (coagulopatii). De aceea, se impune o individualizare a terapiei cu limitarea dozelor administrate la 500 ml, maximum 1 000 ml/24 de ore.

Formele de prezentare a soluţiilor macromoleculare sînt în funcţie de greutatea lor moleculară, distingîndu-se două tipuri:

— dextrani cu greutate moleculară mică, cum ar fi dextranul 40, rheomacrodexul;

— dextrani cu greutate moleculară mare, cum ar fi macrodexul şi subtosanul.

Utilizarea în practică a dextranilor cu greutate moleculară mare este din ce în ce mai puţin răspîndită, datorită multiplelor inconveniente legate de persistenţa circulaţie, complicaţiile fluido-coagulante.

Folosirea coloizilor şi a dextranilor este indicată mai ales în reechilibrările volemice ce necesită cantităţi de peste 2 litri de lichid/24 de ore. În aceste cazuri, coloizii aduc aportul albuminic indispensabil menţinerii presiunii coloid-osmotice şi proceselor catabolice, în timp ce macromoleculele, pe lîngă menţinerea în arborele vascular a componentelor lichidiene şi cristaloide, împiedică apariţia fenomenelor reologice, secundare tulburărilor de hemodinamică, ce stau la baza genezei patologiei fluido-coagulante. Cantitatea fluidelor administrate în cadrul unei reechilibrări volemice, în şocul septic obstetrical, oscilează între 4—5 l/24 de ore şi 20—25 l/24 de ore, cu o medie de 5—8 l/24 de ore.

Rapin insistă, în mod deosebit, asupra necesităţii administrării masive, în primele ore, pentru a împiedica apariţia fenomenelor avansate metabolice şi hemodinamice.

Criteriile de reechilibrare volemică sînt concordante cu evoluţia clinică, presiunea venoasă centrală, funcţionalitatea renală etc.

Reechilibrarea numai pe criteriul PVC nu este totdeauna suficientă, deoarece aşa cum am menţionat aceasta poate exterioriza, pe lîngă deficitul volemic, ineficienţa pompei cardiace, de aceea criteriile clinice complexe şi monitorizarea urinară vor

Scanned with OKEN Scanner

reprezenta elemente fundamentale, iar PVC, un element diriguitor asociat acestora.

O creştere brutală a presiunii venoase centrale cu peste 5 cm $H_2O$ în cursul terapiei volemice poate fi expresia unei insuficienţe cardiace, impunînd asocierea tratamentului tonicardiac. Testul folosit pentru diferenţierea etiologică a creşterilor de PVC este următorul: injectarea a 250—500 ml coloizi în decurs de 20 de minute, cu creşterea PVC peste 5 cm $H_2O$ denotă deficit cardiac. Dacă după perfuzie asistăm la o ameliorare clinică netă, cu o creştere a mediei PVC, este vorba despre o hipovolemie.

Creşterea brutală a PVC fără îmbunătăţirea clinică cardio-pulmonară reprezintă un element revelator de cedare cardiacă şi reclamă tonicardiace.

În cazul ameliorării stării clinice, concomitent cu creşterea medie a valorii PVC, se impune suprimarea perfuziei şi reevaluarea PVC.

Îmbunătăţirea stării clinice, cu revenirea la normal sau scăderea PVC, denotă o hipovolemie, dar corectarea volemică a depăşit temporar posibilităţile rezervei cardiace, fiind vorba deci de un debit cu mult peste forţa miocardică.

Lipsa de îmbunătăţire clinică, deşi PVC se menţine la valori peste normal, denotă existenţa unei alterări cardiace, care devine urgenţă de prim ordin în reechilibrare.

Importanţa PVC şi corelarea ei cu starea clinică, în reechilibrarea volemică, apare conturată în graficul care reprezintă experienţa lui Chalmers şi colab., pe 173 de cazuri de septicemie.

Menţinerea unor raporturi optime între componentele lichidiene administrate şi superpozarea lor pe tabloul volemic şi hemodinamic au un rol major în evitarea complicaţiilor secundare reechilibrării.

Deşi este posibilă înlocuirea a 75% din volumul sanguin total cu soluţii balansate electrolitice, acestea au inconvenientul expansiunii marcate a lichidelor interstiţiale. Dacă la un adult de 70 kg, o pierdere de 4 000 ml sînge este înlocuită cu 12 000 ml soluţii electrolitice, cu toate că avem un volum sanguin de 4 000 ml, creşte cu 8 000 ml volumul interstiţial. Cercetarea hematocritului, în aceste cazuri, arată că este posibilă modificarea acestuia de la valori de 40% pînă la valori de 10%, dar această hemodiluţie presupune utilizarea excesivă a mecanismelor compensatorii. Cunoaşterea acestor limite de hemodiluţie este foarte importantă în practica reechilibrărilor de maximă urgenţă, în lipsa posibilităţilor de administrare de sînge sau de testare a compatibilităţii sanguine. Înlocuirea volemică prin hemodiluţie este indicată, de asemenea, în cazurile de pierderi peste 25%, dar cu hematocrit normal preexistent sîngerării.

În cadrul terapiei de reechilibrare a şocului septic, valorile limită ale hematocritului, ce permit această reechilibrare cu hemodiluţie, nu trebuie să fie sub 30%, deoarece sub această limită există riscul perturbării echilibrului vas-interstiţiu-celulă, ce pune probleme dificile din punct de vedere homeostatic.

Înlocuirile volemice din cadrul şocului septic vor avea la bază conceptele fiziopatologice privind perturbările microcirculatorii, modificările circulaţiei interstiţiale a lichidelor, cu acumularea excesivă de fluide şi electroliţi în cel de al treilea spaţiu, cu repercusiunile metabolice şi celulare derivate din aceasta.

Aceste cunoştinţe de fiziopatologie au la bază cercetările experimentale şi rezultatele observaţiilor clinice privind complicaţiile secundare folosirii excesive a soluţiilor cristaloide.

Soluţiile coloide fiind reţinute în spaţiul vascular contribuie la expansiunea volemică, în timp ce cristaloidele difuzează atît în interstiţiu, cît şi în celule. Conceptul lui Dillon privind înlocuirea fiecărui mililitru de masă eritrocitară cu 1 ml soluţie cristaloidă echilibrată şi a fiecărui mililitru de plasmă cu 3 ml

Scanned with OKEN Scanner

soluţie echilibrată îşi păstrează valabilitatea în situaţia de pierderi acute brutale, în care urgenţa extremă impune înlocuirea volemică rapidă.

Moss a arătat că înlocuirea plasmatică prin soluţii cristaloide contribuie la reducerea presiunii coloid-osmotice, favorizînd fuga din vase a acestora, cu accentuarea fenomenelor de exsudare capilară generate de şoc.

Disputele privind folosirea soluţiilor cristaloide, coloide în corectarea modificărilor volemice din şocul septic ţin de următorii factori:

— lipsa posibilităţilor de testare a capacităţii interstiţiului;

— lipsa unor cunoştinţe aprofundate asupra fiziologiei celui de al treilea spaţiu;

— lipsa de stăpînire terapeutică a consecinţelor rezultate din perturbările plasmatice şi hematologice generate de soluţiile macromoleculare;

— hiperexpansiunea volemică coloidă, prin consecinţele hemodinamice şi prin persistenţa fenomenelor pe durată de cîteva zile, are consecinţe grave asupra economiei organismului;

— utilizarea excesivă de cristaloide are avantajul prevenirii insuficienţei renale acute şi dezavantajul facilitării sindromului de insuficienţă pulmonară progresivă;

— soluţiile plasmatice şi sîngele total prezintă dezavantajele riscului transmiterii hepatitei epidemice, al complicaţiilor derivate din incompatibilităţile imuno-alergice, al suprainfecţiei, al depozitării, al transportului etc.

Aceste considerente au impus concepte terapeutice diferite, mergînd de la stabilirea unor proporţii cristaloid-coloid, ajungînd pînă la administrarea unor soluţii mixte, ce conţin o concentraţie de 1—2% coloizi. Alţi autori propun administrarea a minimum 500 ml coloizi sau plasmă la fiecare 2—4 l de cristaloide. În cadrul aportului proteic adus de aceste soluţii, un rol important este acordat albuminelor, de aceea soluţiile albuminice pot fi folosite cu succes în terapia de reechilibrare.

În concluzie reechilibrarea volemică în şocul septic va lua în considerare parametrii de explorare bacteriologică, hemodinamică, hematologică, fluido-coagulantă şi metabolică, căutînd să realizeze următoarele deziderate:

— menţinerea funcţionalităţii normale microcirculatorii;

— menţinerea în limite normale a volumului sanguin;

— menţinerea raporturilor funcţionale vas-interstiţiu;

— păstrarea presiunii coloid-osmotice şi hidrostatice;

— păstrarea concentraţiei electrolitice;

— păstrarea în limite normale a echilibrului acido-bazic;

— păstrarea hematocritului la valori peste 30% şi a hemoglobinei la valori peste 10%;

— menţinerea echilibrului fluido-coagulant;

— evitarea supraîncărcării cardiace;

— evitarea apariţiei sindromului de detresă respiratorie acută;

— asigurarea aportului energetic minim necesar pentru prevenirea fenomenelor de hipercatabolism;

— evitarea consecinţelor rezultate din complicaţiile legate de terapia de reechilibrare (infecţioase, imuno-alergice etc.).

Din aceste date reiese că formulele şi combinaţiile de sînge, masă eritrocitară, plasmă, cristaloizi, coloizi, vor fi adaptate particularităţilor cazului, aspectului hemodinamic şi hematologic, funcţionalităţii cardio-pulmonare şi hepato-renale, stării de echilibru metabolic.

Tratamentul de reechilibrare a patologiei acido-bazice. Reechilibrarea acido-bazică ocupă un rol de seamă în corectarea fenomenelor patologice generate de consecinţele grave hemodinamice şi metabolice ale agresiunii septice. Principiile unei reechilibrări

Scanned with OKEN Scanner

corecte presupun o cunoaştere amănunţită a modificărilor metabolice induse de agresiunea septică, corelate cu cercetarea dinamică a schimburilor gazoase şi a modificărilor acizilor şi bazelor sanguine.

Investigaţiile clinice reprezintă criterii neadecvate de cercetare, de aceea vor fi completate obligatoriu cu cercetări seriate ale echilibrului acido-bazic la nivel venos şi arterial.

Corecţia acido-bazică va fi făcută după reechilibrarea volemică şi asigurarea perfuziei tisulare, precum şi după investigarea echilibrului hidro-electrolitic cu cercetarea, în special, a nivelului potasic şi calcic.

Tratamentul perturbărilor acido-bazice va ţine seama de concordanţa manifestărilor clinice cu investigaţiile biochimice, evitîndu-se corecţiile excesive şi rapide, deoarece schimbarea bruscă a concentraţiei electrolitice şi a pH-ului sînt de multe ori mai periculoase decît anomaliile prezente în momentul instituirii tratamentului, deoarece acestea au creat deja un grad de stabilitate metabolică.

Avînd în vedere aceste norme generale, măsurile terapeutice vor fi axate pe datele investigaţiei cu micrometoda Astrup corelate cu tabloul clinic, funcţionalitatea parenchimelor vitale, echilibrul electrolitic, volemic, funcţionalitatea respiratorie şi cardiacă.

Acidoza metabolică este corectată prin administrare de bicarbonat. Cantitatea de bicarbonat administrată corespunde multiplului dintre deficitul bazic (care trebuie să fie sub —5 mEq) şi 30% din greutatea corporală. Se va avea în vedere posibilitatea creşterii acidozei respiratorii după administrarea de bicarbonat de sodiu la bolnavii cu patologie ventilatorie şi accentuarea modificărilor metabolice la cazurile cu patologie acido-bazică mixtă, de tip acidoză fixă, respiratorie şi metabolică. Excesul de sodiu este nociv, de asemenea, în caz de insuficienţă hepatică, renală, cardiacă. Aceste consideraţii impun mari precauţii în administrarea de bicarbonat, precum şi necesitatea supravegherii clinice şi paraclinice complexe a terapiei.

Alcaloza metabolică reprezintă o entitate puţin întîlnită în şocul septic, ea apărînd mai adesea ca o formă mixtă (alcaloză gazoasă şi fixă). O serie de cercetători acordă importanţă mare înlocuirii potasice în tratamentul alcalozei metabolice. Formula propusă pentru corectare cuprinde înlocuirea unei pătrimi din deficitul de clor cu clorură de potasiu (în afara situaţiilor de hiperpotasemii); o altă pătrime va fi înlocuită cu arginină hidroclorică şi restul de 2/4, cu soluţie cloruro-sodică. În şocul septic, dată fiind asocierea frecventă a hiperpotasemiei, ca urmare a distrucţiilor celulare, înlocuirea cu clorură potasică presupune prudenţă. În situaţiile de echilibru potasic menţinut, soluţia de clorură de potasiu administrată va cuprinde 20—40 mEq/litru glucoză 5% şi insulină.

Acidoza respiratorie se întîlneşte frecvent în şocul septic, ea fiind secundară perturbărilor metabolice şi de schimb respirator ce caracterizează, în special, fazele avansate ale modificărilor hemodinamice, cînd apar fenomene congestive pulmonare. Terapia sa presupune menţinerea volumului respirator curent la 12—15 ml/kilocorp, creşterea concentraţiei de oxigen în aerul respirator şi instituirea ventilaţiei asistate, atunci cînd modificările de schimb nu pot fi compensate prin administrare pe căi naturale. Aspectele particulare şi corelaţiile fiziopatologice vor fi discutate amplu la terapia plămînului de şoc.

Alcaloza respiratorie va fi corectată numai după precizarea etiologiei şi investigaţia amănunţită a evoluţiei bicarbonatului standard. Alcaloza respiratorie severă este tratată prin scăderea ventilaţiei minutate şi creşterea spaţiului mort pulmonar, de aceea măsurile terapeutice vor consta în corecţia adecvată volemică, hidro-

Scanned with OKEN Scanner

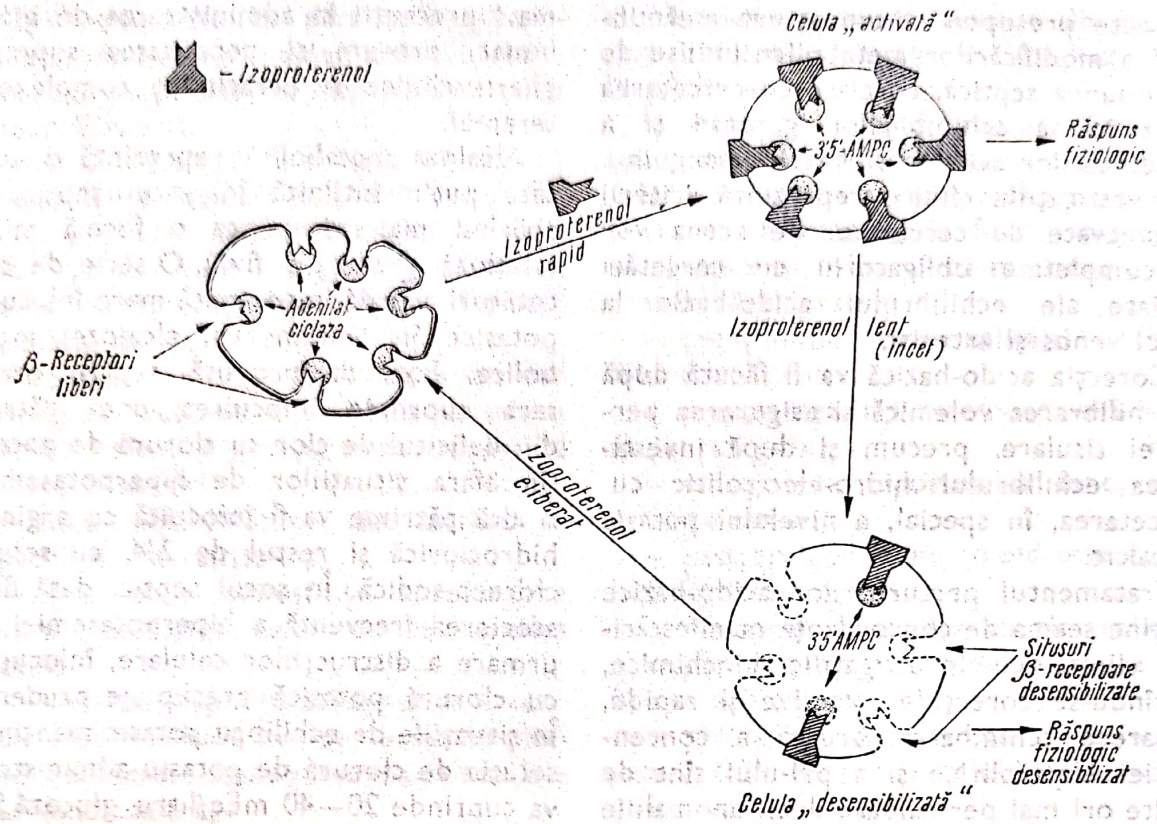



*Fig. 122.* — Activarea şi inactivitarea receptorilor β-adrenergici (după R. J. Lefkowitz).

electrolitică, sedarea bolnavului cu diminuarea hiperventilaţiei, reechilibrare metabolică şi diminuarea hipercatabolismului şi reacţiei hipertermice.

Tratamentul vasoactiv reprezintă unul din capitolele cele mai controversate, deoarece modificările fiziopatologice microcirculatorii sînt complexe, ele reprezentînd criteriile folosite frecvent în evaluarea stării evolutive a şocului. Aspectele experimentale şi experienţa clinică, fără a ajunge la concordanţă deplină, totuşi au permis schiţarea unor principii generale care cuprind:

— reechilibrarea volemică corectă, pe criterii clinice şi paraclinice cunoscute şi admise;

— menţinerea în limite normale a concentraţiei oxigenului sanguin;

— corectarea cu substanţe vasoactive individualizate ori de cîte ori primele două măsuri au eşuat, în ciuda funcţionalităţii normale a mecanismelor fundamentale de reglare homeostatică şi în special a organelor vitale.

Disputele privind tratamentul vasoactiv s-au accentuat odată cu amplificarea cunoştinţelor de fiziopatologie, biochimie şi farmacologie. În cadrul achiziţiilor de farmacologie, descrierea în 1948 de către Ahlmquist a receptorilor α- şi β-adrenergici a permis fundamentarea ştiinţifică a acestei terapii, cu individualizarea în funcţie de specificul clinico-evolutiv al cazului. Administrarea drogurilor vasoactive va fi indicată în funcţie de particularităţile biologice şi clinice ale fiecărui caz, cunoscîndu-se fiziologia şi farmacologia, precum şi modificările induse de şoc în reactivitatea vasculară. De exemplu, vasoconstricţia generalizată declanşată de catecolamine este acompaniată de inhibiţia activităţii cardiace, cu creşterea debit-volumului datorită reflexelor de re-

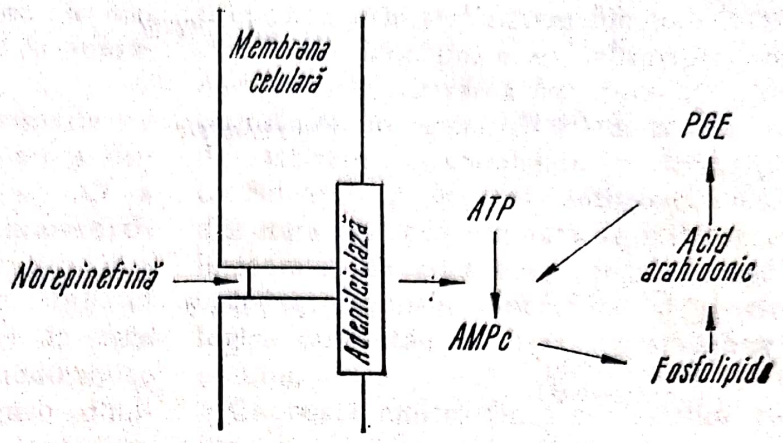



*Fig. 123.* — Interferenţele şi corelaţiile între catecolamine şi biosinteza prostaglandinelor la nivel celular.

glare cu punct de plecare baroreceptorii vasculari. Administrarea de substanţe vasoactive declanşează fenomene vasopresoare atît în teritoriile ce participă la centralizarea circulatorie, cît şi la nivelul rinichiului, prezentînd un risc cumulativ în etiologia insuficienţei renale din şocul septic. O serie de substanţe simpaticomimetice, cum ar fi izoproterenolul, acţionează asupra β-receptorilor, ducînd la activitate crescută inotropă şi cronotropă şi vasodilataţie la nivelul teritoriilor scheletale şi pulmonare. De aceea, această substanţă va fi administrată în şocurile hipovolemice însoţite de scăderea frecvenţei şi eficienţei contracţiilor miocardice. Izoproterenolul are eficienţă terapeutică, fapt demonstrat de o serie de cercetători cum ar fi Elliot şi Gorlin, 1966, Berck şi colab., 1972, D. Alessandrescu şi colab., 1973, Anca Dumitrescu şi colab., 1973, 1974, 1976, administrarea sa fiind rezervată cazurilor rezistente la tratament după corecţia volemică şi metabolică, cu prezenţa elementelor de deficit cardiac. Inconvenientele rezultă din fenomenele de hiperexcitabilitate cu tahicardie, ce reduc umplerea diastolică, scad volumul de rezervă şi debitul cardiac, determină iritabilitate miocardică. Practica a arătat că izoproterenolul trebuie administrat cu mare prudenţă în cazul terapiei digitalice sau al prezenţei pe electrocardiogramă a fenomenelor de hiperexcitabilitate de ordin hipoxic.

În concluzie, terapia vasostimulantă, în şocul septic, va folosi numai izoproterenolul şi numai în cazurile de şoc refractar, după corecţia prealabilă volemică şi metabolică, cu asigurarea unei ventilaţii adecvate şi menţinerea unui aport minim de oxigen miocardic.

*Terapia vasodilatatoare* cîştigă din ce în ce mai mult teren în practica reechilibrării vasculare din şocul septic. Ea are la bază experienţa şcolii lui Laborit, Lillehei şi Mac Lean privind α-blocantele de tip Phenoxybenzamină, care produc blocarea receptorilor α-adrenergici, ce are dezavantajul realizării unui blocaj persistent şi refractar terapeutic. Durata blocării vasculare variază între 24 şi 48 de ore. Aceasta face ca maniabilitatea terapeutică microcirculatorie să fie dificilă, fiind privită cu rezervă de foarte mulţi autori.

Un alt derivat α-blocant este Phentolamina sau Regitina a cărei experienţă clinică este limitată, de aceea datele existente în literatură nu permit formularea unor concluzii terapeutice concludente.

Clorpromazina, derivat fenotiazinic, are acţiune puternică adrenergică şi slabă colinergică periferică. Mînuirea acestui drog în terapia şocului este dificilă, deoarece perturbările determinate în funcţionalitatea sistemelor de reglare vasculară sînt foarte complexe, nepermiţînd for-

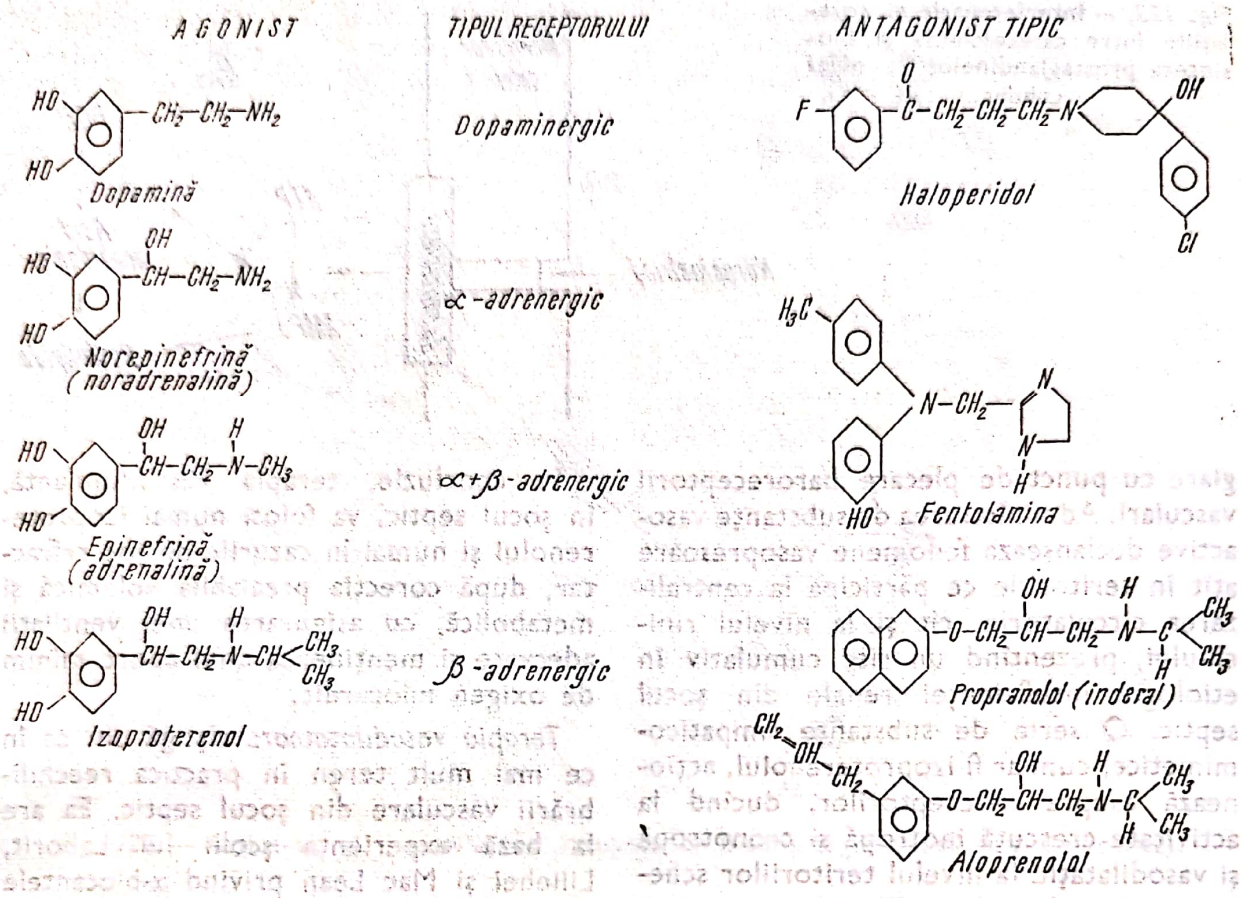



*Fig. 124.* — Schema generală a agoniştilor şi antagoniştilor α- şi β-adrenergici.

mularea unor criterii precise de supraveghere terapeutică.

După această trecere în revistă a medicaţiei vasoactive preconizate în terapia şocului septic, se impune precizarea unor criterii de individualizare a terapiei:

— aspectul clinic al şocului, cu lipsa de răspuns la măsurile complexe de corectare;

— prezenţa manifestărilor clinice şi biochimice de hiperactivitate simpatică;

— debit cardiac scăzut, cu rezistenţă vasculară normală sau crescută.

Pe baza acestor principii putem susţine că indicaţiile medicaţiei α-blocante se rezumă la şocurile hipodinamice-hipovolemice, cu prezenţa manifestărilor de reactivitate simpatică crescută, evidenţiate prin vasoconstricţie, cianoză, hiperlactacidemie.

În stările de şoc septic însoţite de fenomene hiperdinamice, administrarea acestor substanţe pare a nu aduce beneficii, accentuînd manifestările de scurt-circuitare cu stază microcirculatorie, ce stau la baza patologiei reologice şi fluidocoagulante, care va fi discutată în cadrul sindromului de defibrinare din stările septice obstetricale.

Tratamentul cortizonic reprezintă una din sursele majore de controversă terapeutică. Aceasta ţine de datele experimentale contradictorii, precum şi de aspectele clinice diferite, raportate de diverşi autori. Utilizarea terapeutică a fost sugerată pornind de la transpunerea modificărilor suprarenaliene de tip necroză hemoragică, întîlnite în cadrul sindromului Watherhouse-Friederichsen din infecţiile meningococice, pre-

cum și apariția stărilor de șoc în maladia Addison, forma severă, și în suprarenalectomia bilaterală.

Cercetările clinice și experimentale nu au dovedit existența unei scăderi a sintezei și concentrației sanguine, nici a glucocorticoizilor și nici a mineralocorticoizilor, în cursul stărilor de șoc. Scăderea biosintezei suprarenalei a fost întîlnită în cazul șocurilor ireversibile în faza terminală, cînd alterările hemodinamice și metabolice profunde antrenau diminuarea capacității biosintetice corticosuprarenale.

Utilizarea corticoizilor în doze farmacologice, 20—40 mg/kilocorp, are la bază o serie de observații experimentale în șocul hemoragic și endotoxinic, precum și elemente de observație clinică. Folosirea acestor doze este fundamentată de trei mecanisme fiziopatologice:

1) acțiune hemodinamică de tip inotrop pozitiv, prin potențarea acțiunii catecolice. Acțiunea inotropă apare precoce și pare a avea dublu mecanism, vascular-coronarian și metabolic-miocardic. Mecanismul intim este discutabil, necesitînd investigații suplimentare;

2) acțiune metabolică, care are la bază favorizarea anumitor căi metabolice hepatice, cu blocarea formării și eliberării de histidindecarboxilază și histamină. Acțiunea facilitantă se exercită asupra enzimelor ce inactivează endotoxina, cum ar fi triptofan-oxigenaza și tirozin-α-cetoglutarat-transaminaza. La nivel celular facilitează transformarea piruvatului în acetilcoenzimă A, diminuînd producția lactatului și acidoza metabolică. O altă acțiune celulară constă în facilitarea biosintezei de A.M.P. ciclic și reglarea fiziologiei de membrană a acestuia. Ultimele două acțiuni sînt de domeniu mai mult ipotetic, urmînd ca investigații mai aprofundate să le confirme sau nu;

3) acțiunea antitoxică se realizează prin intermediul componentelor macrofagice și al sistemului reticulo-endotelial, precum și prin stabilizarea funcționalității circuitelor biochimice ale inflamației, conectate prin activarea factorului XII. Ele acționează în special asupra procesului de activare a chininelor și factorilor coagulanți. O acțiune antitoxică mult discutată este reprezentată de stabilizarea lizozomică ce ar preveni apariția modificărilor lezionale biochimice și morfologice care stau la baza ireversibilității șocului.

Cu toată multitudinea cercetărilor clinice și experimentale, fundamentarea acțiunilor terapeutice ale dozelor farmacologice de corticoizi este insuficientă, iar administrarea are la bază criterii ce țin de experiența terapeutului și evoluția clinică a fiecărui caz.

Utilizarea corticoizilor în doze forte nu pare a agrava evoluția șocului septic, iar administrarea timp de 4—5 zile nu impune scăderea progresivă a dozei și administrarea de ACTH la sfîrșitul tratamentului.

Terapia cortizonică, ca adjuvant al măsurilor complexe generale și de eradicare a focarului septic, pare a avea efecte favorabile asupra evoluției acestuia, lucru confirmat și de cercetările clinice efectuate în cadrul Clinicii Polizu.

Terapia sindromului de detresă respiratorie se bazează pe:

— cunoașterea fiziologiei normale și patologice respiratorii;

— cunoașterea corelațiilor patologice structură—funcție în insuficiența respiratorie;

— respectarea principiilor fiziopatologice de reechilibrare.

Sindromul de insuficiență respiratorie este determinat de un cumul de factori intrinseci și extrinseci, în funcție de predominanța cărora există diverse modificări patologice ale schimburilor gazoase, mergînd de la perturbări complexe pînă la hipoventilație alveolară. Cercetarea biochimică a gazelor sanguine din sîngele arterial prezintă două aspecte diferite:

Scanned with OKEN Scanner

1) hipoxemie cu hipercapnie şi acidoză respiratorie cu $PaO_2$ sub 50 mmHg şi $P_aCO_2$ este 50 mmHg;

2) fără hipercapnie, hipoxemie în care $P_aCO_2$ este sub 50 mmHg.

Insuficienţa respiratorie acută cu hipoxemie şi hipercapnie este determinată, cel mai adasea, de hipoventilaţia alveolară, ce ţine de patologia respiratorie, infecţiile bronşice, parenchimale, emboliile pulmonare, atelectaziile, edemul pulmonar, laringospasmul sau de cauze extrinseci cum ar fi: patologia pulmonară apărută în cadrul şocului septic, depresii medicamentoase, patologia toraco-abdominală etc.

Principiile terapeutice cuprind:

— stabilirea permeabilităţii aeriene prin înlăturarea secreţiilor şi a obstacolelor mecanice;

— stăpînirea infecţiei pulmonare sau la distanţă;

— favorizarea fluidificării şi mobilizării secreţiilor bronho-pulmonare;

— non-combaterea reflexului de tuse care are un rol important în curăţirea căilor aeriene;

— asigurarea drenajului postural al secreţiilor;

— combaterea fenomenelor bronhospastice şi infecţioase prin administrarea de bronhodilatatoare şi antibiotice în aerosoli;

— corectarea hipoxemiei;

— corectarea dezechilibrelor sistemice;

— cercetarea biochimiei sanguine, a schimburilor ventilatorii, cu stabilirea criteriilor de introducere a ventilaţiei asistate.

Ventilaţia asistată, pe lîngă avantajele terapeutice, predispune la o serie de complicaţii, de aceea indicaţiile şi tehnica trebuie respectate cu multă stricteţe. Criteriile de instituire a ventilaţiei asistate au fost schiţate anterior iar complicaţiile şi îngrijirile bolnavului cu traheostomie şi ventilaţie asistată depăşesc cadrul prezentării de faţă. Terapia cu oxigen are un rol fundamental în tratamentul insuficienţei respiratorii acute, de aceea schiţarea principiilor are mare importanţă practică. Oxigenoterapia trebuie să îndeplinească următoarele reguli:

— corectarea hipoxemiei tisulare cu folosirea dozei minime necesare;

— menţinerea unei concentraţii arteriale peste 60 mmHg, cu saturaţie în $H_bO_2$ mai mare de 90%;

— corecţia factorilor agravanţi de schimb, mai ales atunci cînd $P_aCO_2$ este mai mare de 60 mmHg (în aceste cazuri dacă $P_aO_2$ este mai mare de 60 mmHg nu este necesară administrarea suplimentară de $O_2$, tratamentul corectînd patologia de schimb alveolar), de aceea în aceste situaţii administrarea oxigenului se va face numai dacă $P_aO_2$ este mai mică de 60 mmHg şi $P_aCO_2$ este de asemenea sub 60 mmHg. Acest concept are la bază fenomenul de dirijare hipoxică a ventilaţiei, în care eliminarea excesului de $CO_2$, cu creşterea aportului de $O_2$, accentuează fenomenele patologice de la nivelul alveolo-capilar. Administrarea oxigenului se va face sub formă continuă, pe sondă endonazală sau mască, cu debit de 0,5—5 l/min., cu testare progresivă a toleranţei la concentraţii crescînde, începînd cu 1—2 l/min., urmată de cercetarea la 15—20 minute interval a $P_aO_2$ şi, în funcţie de evoluţia valorilor sale, creşterea progresivă cu 0,5—1 l/min. la diverse intervale.

Administrarea intermitentă este periculoasă prin împiedicarea realizării reglării respiratorii, bolnavii dezvoltînd hipoxemii severe în momentul încetării asistenţei respiratorii, ca urmare a perturbărilor biochimice sanguine induse.

Lipsa de corecţie adecvată a fenomenelor bronho-pulmonare determină o serie de complicaţii acido-bazice ce pot îmbrăca o configuraţie diferită, mergînd de la acidoză respiratorie pînă la acidoză mixtă sau alte asociaţii patologice, cu repercusiuni diverse. De asemenea, la modificările microcirculatorii pulmonare induse de

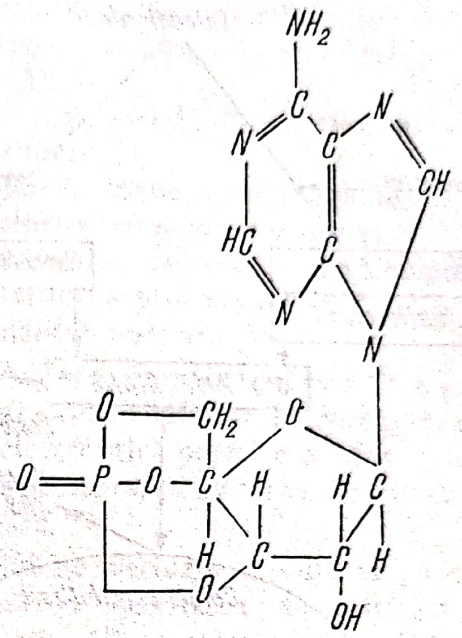
Scanned with OKEN Scanner

agresiunea septică şi hemodinamică se pot adăuga, adesea, consecinţele insuficienţei cardiace, energo-metabolice, care accentuează fenomenele pulmonare.

O complicaţie apărută ca urmare a extinderii folosirii terapiei oxigenice cu creşterea concentraţiilor administrate este cunoscută sub numele de sindromul de toxicitate oxigenică, care apare ca urmare a unor concentraţii excesive care induc leziuni pulmonare de tip infiltrativ-exsudativ ce accentuează tulburările de schimb. Aceste complicaţii pot fi prevenite prin evitarea administrării unor concentraţii mai mari de 50% $O_2$, umidificarea oxigenului, administrare intermitentă, controlul biochimic periodic al echilibrului metabolic şi acido-bazic.

Tratamentul fenomenelor cardiace din şocul septic prezintă o serie de particularităţi ce derivă din mecanismele etiopatogenice implicate în afectarea miocardului. Deoarece cu ocazia medicaţiei vasoactive am discutat despre drogurile cu acţiune asupra α- şi β-receptorilor, aci vom discuta indicaţiile preparatelor digitalice, care, folosite corect, permit combaterea patologiei de umplere, precum şi de creştere presoare intracardiacă. Digitalicele vor fi administrate cu mare prudenţă, deoarece perturbările hidro-electrolitice şi hipoxemice la nivel sistemic şi miocardic influenţează foarte mult acţiunea lor. De aceea, se impune o evaluare a potasemiei, a excitabilităţii miocardice, a aspectului electrocardiografic, precum şi a celorlalţi parametri hemodinamici şi metabolici, înainte de administrarea digitalicelor.

Glucagonul este o substanţă mult discutată în terapia şocului, fiind considerat ca un agent adjuvant preţios în şocul cardiogen. Mecanismul său de acţiune pare a ţine de activarea adenilciclazei care catalizează reacţiile fundamentale metabolice. Acelaşi mecanism de potenţare adenilciclazică este atribuit aminofilinei ce inhibă enzima de inactivare a AMP



*Adenozin 3' 5' Monofosfat*
*(acidul adenilic ciclic)*

*Fig. 125.* — Schema A.M.P. ciclic.

ciclic. Datorită acţiunii sale inotrope, glucagonul se foloseşte în tratamentul patologiei miocardice din diferite tipuri de şoc. Se consideră că glucagonul potenţează ceilalţi agenţi energodinamici, miocardici, intervenind de asemenea în funcţionalitatea renală şi metabolismul glucidic. Modificările în metabolismul glucidic şi corelaţia cu concentraţia potasică impun atenţie în mînuirea terapeutică pentru a evita o serie de accidente, atît de metabolism glucidic, cît şi de funcţionalitate miocardică, ca urmare a deficitului de potasiu sau ca urmare a potenţării efectelor secundare ale digitalicelor, pe cale indirectă glucido-potasică.

Tratamentul patologiei imunologice din cadrul şocului septic are la bază tulburările complexe induse în funcţionalitatea componentelor celulare şi umorale imunologice atît de agenţii microbieni, cît şi de produsele lor toxice sau de metabolism. Fundamentarea terapiei imune se bazează pe combaterea:

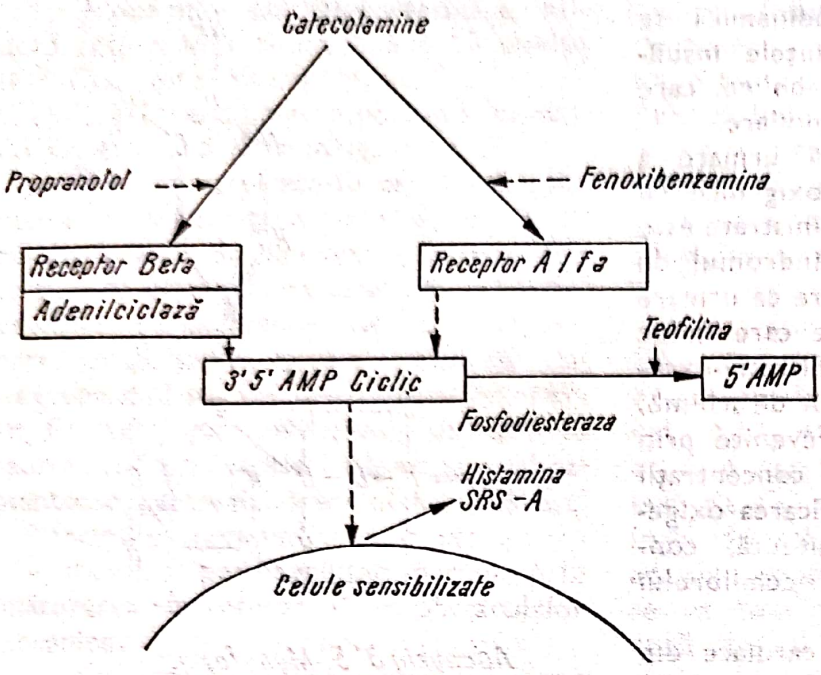



*Fig. 126.* — Interferenţe medicamentose şi biologice la nivelul membranei celulare.
SRS-A — slow reacting substance of anaphylaxis.

— efectelor toxice ale endotoxinei;
— efectelor negative asupra procesului imunologic exercitate de tulburarea de perfuzie;
— deficitului imunologic antrenat de hipoxemie;
— modificărilor complexe ale sistemului complementar, kininic, fluido-coagulant şi fagocitar;
— patologiei sistemului reticulo-endotelial;
— alterării biosintezei proteice hepatice;
— alterării biosintezei celulare limfocitare.

Posibilităţile terapeutice se bazează pe:
— administrare de corticoizi în doze farmacologice;
— administrare adecvată de proteine;
— corecţie hematologică;
— administrare de imunoglobuline nespecifice;
— menţinerea unei perfuzii şi a unui metabolism tisular adecvat;
— combaterea stării septice.

Aspectele de imunostimulare specifică sau nespecifică intră în consideraţie numai după stabilizarea hemodinamică şi stăpînirea procesului infecţios.

Principiile generale de reechilibrare hidro-electrolitică vor lua în considerare osmolaritatea sanguină, rezultatele ionogramei, funcţionalitatea renală, reflectată prin osmolaritate, pH, ionogramă şi sediment, funcţionalitatea pulmonară, aspectele hemodinamice, manifestările clinice. Concentraţia normală sanguină a principalilor ioni este schiţată în tabelul 48.

*Tabelul 48*

| Ioni | Limite de concentraţie (mEq/l) |
|---|---|
| Sodiu | 135—145 |
| Potasiu | 3,5—5,5 |
| Clor | 85—115 |
| Bicarbonat | 22—29 |
| Calciu | 4—5,5 |
| Magneziu | 1,5—2,5 |

În cadrul unei funcţionalităţi renale normale osmolaritatea urinară este cuprinsă între 500—800 mOsm/l, cu limite între 40—1 600 mOsm/l, cu densitate peste 1 016 şi pH sub 5,8. Ionograma urinară, în cadrul unei funcţionalităţi

renale normale, cu intrarea în funcţiune a mecanismelor de compensare prin creşterea reabsorbţiei, are următorul aspect (tabelul 49).

*Tabelul 49*

| Activitatea tubulară | Sodiu | Potasiu |
|---|---|---|
| Normal | peste 40 mEq/l | peste 40 mEq/l |
| Intervenţia mecanismelor compensatorii | 10—30 mEq/l | 20—30 mEq/l |
| Retenţia maximă | sub 5 mEq/l | 15—25 mEq/l |

Corecţia fenomenelor hidro-electrolitice va lua în considerare pierderile digestive, urinare, pulmonare, generate de hipertermie sau la nivelul diferitelor exsudate — pleurale, pericardice, peritoneale.

Semnele clinice ale dezechilibrelor hidro-electrolitice generate de patologia de aport, de starea septică, de pierderi constau în: sete, uscare axilară, pierdere ponderală sau exces ponderal, fenomene pulmonare, fenomene jugulare, modificare de turgor tisular, modificări de puls, de tensiune, de hematocrit, de concentraţie sodică şi potasică, de pH sanguin şi de bicarbonat, modificări complexe ale volumului şi sedimentului urinar.

Creşterile suplimentare antrenate de hipertermie şi febră au următoarele aspecte (tabelul 50).

*Tabelul 50*

| Pierderi suplimentare/ 24 de ore | Febră | Temperatura ambianţei | Ritmul respirator/ min. |
|---|---|---|---|
| 500 ml apă | 38,5° | 20,3° | peste 35 |
| 1 000 ml apă | 39,5° | 27° | peste 40 |

În concluzie, criteriile de reechilibrare hidro-electrolitică sînt:

— evaluarea echilibrului intrări-ieşiri;

— calcularea necesităţilor, în funcţie de factorii patologici, intrinseci şi de ambianţă;

— durata agresiunii patologice şi a pierderilor;

— valorile ionogramei sanguine;

— valorile ionogramei urinare;

— diureza/24 de ore;

— pierderile prin exsudaţie;

— bilanţul ponderal zilnic.

Cunoaşterea compoziţiei în mEq a principalelor soluţii folosite în reechilibrarea hidro-electrolitică permite o folosire judicioasă a acestora, cu evitarea complicaţiilor secundare.

Ritmul de perfuzie trebuie să fie concordant cu cantitatea administrată în 24 de ore. Prezentăm cîteva elemente de corelaţie, număr de picături, ml/oră, total pe zi (tabelele 51, 52).

*Tabelul 51*

| Picături/min. | ml/oră | Cantitate/zi |
|---|---|---|
| 5 | 20 | 0,5 l |
| 15 | 60 | 1,4 l |
| 30 | 120 | 2,9 l |
| 50 | 200 | 4,8 l |
| 75 | 300 | 7,2 l |
| 100 | 400 | 9,6 l |

Terapia hidro-electrolitică în şocul septic pune probleme dificile, dat fiind numeroasele modificări induse la nivelul tuturor compartimentelor, ce afectează distribuţia metabolismului şi eliminarea tuturor componentelor.

În concluzie, tratamentul şocului septic presupune cunoştinţe vaste de clinică, fiziologie, fiziopatologie, biochimie, farmacologie şi metabolism pentru a putea evita numeroasele complicaţii ce decurg dintr-o lipsă de individualizare corectă a acestei game vaste de posibilităţi terapeutice.

Scanned with OKEN Scanner

*Tabelul 52*

| Soluţia | Na | K | Cl | $HCO_3$ | Ca | Mg | Calorii |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ringer lactat | 130 | 4 | 109 | (28) | 3 | — | — |
| Ser fiziologic | 154 | — | 154 | — | — | — | — |
| Glucoză 5% | — | — | — | — | — | — | 200 |
| Glucoză 10% | — | — | — | — | — | — | 400 |
| Soluţie Ringer | 147 | 4 | 155 | — | 4 | — | — |
| Sodiu lactat 0,5 m % | 167 | — | — | — | — | — | — |
| Clorură de amoniu 0,75% | — | — | 141 | — | — | — | — |
| Glucoză 5% + ser fiziologic | 154 | — | 154 | — | — | — | 200 |
| Sînge total | 75 | 2 | 50 | 14 | 3 | 2 | — |

Un rol important îl ocupă funcţionalitatea organelor vitale şi superpozarea corectă a tratamentului chirurgical ca moment evolutiv şi indicaţie.

Tratamentul chirurgical va fi individualizat în funcţie de cadrul etiologic în care apare şocul septic, răspunsul la terapia complexă de reechilibrare, funcţionalitatea cardio-pulmonară, hepato-renală, cerebrală, fluido-coagulantă, imunologică. El presupune o cooperare armonioasă interdisciplinară.

Cunoscute fiind efectele imunodepresoare şi de perturbare a mecanismelor homeostatice şi de apărare postagresivă induse de şocul septic, actul operator va căuta să se situeze pe momentul de reechilibrare, contribuind, prin înlăturarea focarului declanşant şi de întreţinere a fenomenelor de şoc, la combaterea acestuia.

În practică, în toate cazurile de şoc septic, secundare avortului infectat, intervenţiilor obstetricale, chirurgicale sau apărute în cursul parturiţiei, se va proceda, în primul rînd, la tratament complex antiinfecţios şi de reechilibrare şi în funcţie de evoluţia sub tratament se va decide momentul intervenţiei chirurgicale şi extensia acesteia.

În cazul şocurilor septice apărute pe fondul unei corioamniotite refractare la tratament medical complex şi susţinut, în decurs de 4—6 ore, trebuie să se decidă modalitatea de rezolvare chirurgicală a infecţiei de la nivelul pungii gestatorii.

În şocurile septice apărute după evacuarea unui avort gestul terapeutic de excludere chirurgicală a uterului nu va intra în discuţie decît în cazul lipsei de răspuns la tratament sau atunci cînd aspectul clinic şi biochimic pun în discuţie posibilitatea unor leziuni grave ce compromit vitalitatea organului gestant, întreţinînd şi agravînd perturbările sistemice.

În şocul septic apărut după intervenţii obstetricale, după inventarierea integrităţii părţilor moi pe întreaga filieră pelvigenitală, problema exerezei chirurgicale intră în discuţie în momentul modificărilor severe morfofiziologice locale ce duc la infarctizare şi gangrenă uterină.

În avortul septic cu focar uterin nerezolvat după reechilibrare, cu atingerea unor valori hemodinamice compensatorii minime, sub protecţie masivă de antibiotice, se va trece la evacuare sau, în caz de şoc cu atingere de parenchim vital, în special leziune renală, în care se suspicionează menţinerea procesului patologic prin leziuni septice intraparenchimatoase cervico-uterine, se va lua în discuţie exereza chirurgicală care va consta în histerectomie totală.

Insistăm în mod deosebit asupra importanţei tipului de exereză chirurgicală

Scanned with OKEN Scanner

care trebuie să fie histerectomie totală ori de cîte ori este indicată.

Un aspect de mare importanţă practică este reprezentat de asocierea coagulopatiei de consum cu şocul septic, unde problema histerectomiei de hemostază implică numeroase dificultăţi şi o mare responsabilitate.

Tratamentul chirurgical de exereză în coagulopatia de consum reprezintă ultimul gest terapeutic, în momentul în care fenomenele nu pot fi amendate prin măsurile chirurgicale şi medicale conservatoare. De asemenea, histerectomia totală se mai indică atunci cînd modificările lezionale cervico-uterine sînt elementele de certitudine în declanşarea şi întreţinerea fibrinolizei secundare.

Histerectomia profilactică, în cadrul stărilor septice grave legate de infecţii amniotice de tip corioamniotite severe, infecţii puerperale de tip gangrenos, avorturi septice cu modificări grave cervico-uterine, leziuni de continuitate cervico-uterine, soluţii de continuitate la nivelul breşei de histerotomie postcezariană, intră în discuţie, ori de cîte ori evaluarea corectă preoperatorie apreciază că singura măsură terapeutică o constituie intervenţia de exereză largă, cu toate complicaţiile şi riscurile pe care le incumbă.

În concluzie, terapia chirurgicală a stărilor septice ce declanşează şi întreţin şocul septic în practica obstetricală trebuie să fie nuanţată de particularităţile clinico-evolutive, etio-patogenice şi de răspuns terapeutic, specifice fiecărui caz.

Elementul fundamental ce trebuie să stea la baza formulării deciziei terapeutice şi a extensiei gestului operator este reprezentat de acurateţea evaluării complete a cazului, cu individualizarea corectă, ca moment şi tactică, a intervenţiei chirurgicale.

Aceste date presupun experienţă, cunoştinţe vaste clinice, terapeutice şi fiziopatologice cu o corelare elastică, dinamică a datelor în evoluţie.

Aserţiunea la şcoala intervenţionistă sau conservatoare în cadrul şocului septic este departe de a putea fi bine definită deoarece, aşa cum am arătat, tratamentul medical şi chirurgical formează un tot armonios, fiind rezultanta unei colaborări depline: anestezist-reanimator, obstetrician-ginecolog, infecţionist, internist, nefrolog, cardiolog etc.

Gestul terapeutic va căuta să păstreze în limite fiziologice mecanismele complexe de apărare postagresivă, de aceea interveţia operatorie în momentul în care condiţiile sistemice o permit va căuta să rezolve, cu minimum de sacrificiu biologic, procesul infecţios de la nivelul porţii de intrare, fără a genera complicaţii inutile.

În încheiere, tratamentul chirurgical al patologiei infecţioase generatoare de şoc septic pune în faţa practicianului numeroase probleme de individualizare şi, aşa cum am discutat, susţinem că în etapa actuală nu se poate vorbi de aderenţa la un concept conservator sau radical şi de o orientare plastică a terapiei, în concordanţă cu aspectele lezionale clinice, biochimice, metabolice, bacteriologice, specifice fiecărui caz în parte.

Scanned with OKEN Scanner

# 5. Insuficiența renală acută în complicațiile infecțioase din practica obstetricală

## Generalități

Rinichiul, prin particularitățile hemodinamice și metabolice, precum și prin rolul major de epurare a produșilor de catabolism, este un organ întotdeauna incriminat în patologia infecțioasă obstetricală, fie ca urmare a agresiunii directe, fie, cel mai adesea, ca o consecință a tulburării de perfuzie. Modificările induse în fiziologia renală de starea de gestație se caracterizează printr-o seamă de particularități.

Modificările renale în sarcină cuprind atît transformări morfologice, evidențiate prin modificări de volum, consistență și morfologie macroscopică, cît și modificări funcționale ce afectează totalitatea elementelor de fiziologie renală, cum ar fi funcția hemodinamică și fiziologia metabolismului la nivelul nefronului.

Repercusiunile graviditații asupra funcționalității renale se exteriorizează mai ales prin:

— creșterea fluxului sanguin renal, evidentă încă din săptămîna a IX-a de gestație, cu atingerea unor valori maxime în săptămînile 24—26, materializată prin cifre ce depășesc cu 45—50% valorile din afara graviditații;

— filtrarea glomerulară crește cu peste 50% încă de la debutul trimestrului al II-lea, pentru a ajunge să depășească cu 60% valorile extragestaționale la începutul trimestrului al III-lea;

— transformările funcționale de la nivelul componentelor glomerulo-tubulare se evidențiază prin modificările de osmolaritate și concentrație hidroionică, plasmatică și urinară, precum și prin transformările de la nivelul componentelor endocrine intrarenale. Reflectarea acestor influențe constă în scăderea sodiului plasmatic, deși cantitățile totale de apă și sodiu sînt crescute ca urmare a expansiunii volumului extracelular. Creșterea volumului extracelular este determinată de jocul complex al hormonilor steroizi, materni și placentari, precum și de modificările fiziologiei capilare și interstițiale. Influențele hormonale complexe și încă insuficient elucidate asupra mecanismelor renale din sarcină explică particularitățile comportamentului nefronului din starea de graviditate și numeroasele aspecte de fiziologie și fiziopatologie întîlnite în aceste situații. Cercetarea eliminărilor de produși finali ai metabolismului proteic și nucleoproteic evidențiază o creștere a *clearance-ului* ureic, creatininic și de acid uric în cursul sarcinii cu evoluție normală și o scădere în sarcina complicată cu gestoză:

— funcționalitatea mecanismelor endocrine intrarenale este de asemenea influențată, lucru evidențiat prin creșterea activității reninei plasmatice, determinată

Scanned with OKEN Scanner

de hiperactivarea sistemului juxtaglomerular, precum și prin modificările survenite în metabolismul vitaminei $D_2$ și în biosinteză și eliberarea de eritropoietină.

În concluzie, sarcina afectează totalitatea componentelor renale, determinînd o creștere a activității lor, fapt care explică o serie de aspecte specifice.

Participarea renală la perturbările apărute în economia organismului este diferită, în funcție de o serie de factori, între care menționăm:

— funcționalitatea anterioară instalării gestației;

— patologia renală specifică gestației;

— patologia renală evidențiată de sarcină;

— tipul agresiunii infecțioase;

— severitatea acesteia;

— repercusiunile asupra condițiilor hemodinamice și metabolice ale acesteia.

Exteriorizarea modificărilor funcției renale îmbracă o serie de aspecte clinice, mergînd de la oligurie cu excreție crescută de potasiu, azot, fosfor și sulf și cu retenție hidro-salină, pînă la insuficiență renală acută cu anurie. Rinichiul, în condiții normale, la adulți, primește 25—30% din debitul sanguin cardiac. În cursul sarcinii, aportul sanguin renal crește cu 25—40%. Raportînd aportul volemic la greutatea sa de 300 g parenchim, rezultă că rinichiul are cea mai importantă irigație sanguină pe unitate tisulară din organism. Importanța acestei perfuzii, precum și a consecințelor morfo-funcționale determinate de patologia hemodinamică apare net conturată în lucrările lui Burghele, Proca, Filipescu etc. Lucrările privind patologia renală în agresiunea infecțioasă și în tulburările de perfuzie efectuate de Th. Burghele, E. Proca au pus bazele înțelegerii fiziopatologice a modificărilor renale în agresiunile septice, precum și a unei conduite terapeutice profilactice și curative corespunzătoare particularităților biopatologice renale.

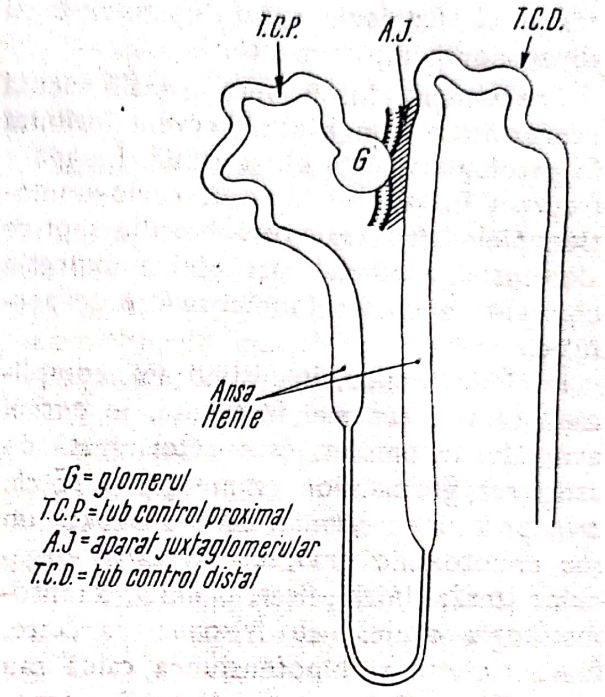



*Fig. 127.* — Privire de ansamblu asupra glomerulului renal cu reliefarea componentei juxtaglomerulare care are rol fundamental în reglarea hemodinamică intrarenală și sistemică.

Participarea renală la modificările de perfuzie îmbracă aspecte diferite în conturarea cărora doi factori joacă un rol fundamental: factorul de autoreglare a perfuziei intrarenale precum și factorii sistemici de coordonare hemodinamică. Repartiția intraparenchimatoasă a masei sanguine la nivelul rinichiului este în concordanță cu rolul funcțional al fiecărui compartiment, apărînd cantitativ astfel:

— 70% din masa sanguină irigă zona corticală;

— 21% irigă zona medulară externă;

— 4% irigă zona medulară internă;

— 5% irigă grăsimea perirenală.

Repartiția pe 100 g țesut arată că 375 ml sînge irigă cortexul, 67 ml, medulara externă, 12 ml, medulara internă, 17 ml, grăsimea renală. Această repartiție a debitului minut de perfuzie renală indică existența unor particularități în compor-

Scanned with OKEN Scanner

tamentul fiziologic și fiziopatologic al diverselor compartimente.

**Frecvență.** Insuficiența renală acută reprezintă o complicație frecvent întîlnită în patologia septică obstetricală. Ea apare frecvent în avortul infectat, corio-amniotite, pielonefrite sau complicațiile septice ale lăuziei, fiind cel mai adesea expresia elocventă a unei tulburări severe de perfuzie.

În clinica Polizu, în ultimii ani, complicația septică cea mai frecventă, în cursul avortului incomplet, este determinată de asocierea germenilor gramnegativi (*Esch. coli*, proteus, piocianic) care provoacă un șoc endotoxinic grav, cu afectarea organelor țintă: rinichi, ficat, plămîni. Simptomatologia clinică, cu frisoane repetate, febră ridicată și hipotensiunea caldă sau rece, cu sau fără metroragii, traduc fenomenele de dereglare hemodinamică, cu tulburări grave ale echilibrului metabolic și fluido-coagulant. Asocierea septicemiei sau septico-pioemiei amplifică simptomatologia clinică.

Șocul bacteriemic, produs prin infecția cu germeni gramnegativi, determină în raport cu gravitatea, dar mai ales cu durata hipotensiunii arteriale, IRA, la început funcțională, care cedează după reechilibrare volemică și corectarea cifrelor tensionale. Dacă insuficiența circulatorie se prelungește, ischemia antrenează necroză corticală sau tubulară cu aspect caracteristic al « rinichiului de șoc » și anurie. Insuficiența renală agravează tulburările metabolice, electrolitice și acido-bazice, întunecînd prognosticul.

În cadrul spitalului « Polizu » din cele 916 avorturi toxico-septice din ultimii 10 ani, complicate cu șoc endotoxinic (2,34%) în 222 cazuri (0,56%) a apărut IRA (A. Dumitrescu).

Mortalitatea de 16,21%, excluzînd cazurile transferate pentru hemodializă (față de 7,31% fără IRA), arată (conform tabelului 53) gravitatea acestui sindrom.

Analiza foilor de observație a celor 222 bolnave cu IRA arată că 62,16% din totalul cazurilor sînt reprezentate de

*Tabelul 53*

**Dinamica avorturilor toxico-septice cu IRA, Spitalul Clinic « Polizu », perioada 1966—1975**

| Anul | Avorturi incomplete | Avorturi toxico-septice | Avorturi toxico-septice cu IRA | Decese | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Din totalul avorturilor cu șoc septic | Din totalul avorturilor cu IRA |
| 1966 | 1 809 | 35 | 10 | 3 | 1 |
| 1967 | 2 962 | 34 | 15 | 6 | 2 |
| 1968 | 2 983 | 75 | 15 | 4 | 3 |
| 1969 | 4 496 | 105 | 32 | 9 | 6 |
| 1970 | 5 306 | 121 | 41 | 14 | 7 |
| 1971 | 5 340 | 136 | 22 | 8 | 2 |
| 1972 | 4 110 | 105 | 24 | 5 | 3 |
| 1973 | 4 547 | 110 | 27 | 6 | 2 |
| 1974 | 3 789 | 103 | 16 | 7 | 4 |
| 1975 | 3 751 | 92 | 20 | 5 | 3 |
| Total | 39 093 | 916 (2,34%) | 222 (0,56%) | 67 (7,31%) | 36 (16,21%) |

Scanned with OKEN Scanner

femei foarte tinere, între 17 şi 30 de ani (tabelul 54).

*Tabelul 54*

**Repartiţia pe vîrstă a bolnavelor cu IRA**

| Vîrsta bolnavelor | Numărul bolnavelor |
|---|---|
| 17—30 de ani | 128 (62,16%) |
| 31—43 de ani | 94 (37,84%) |
| Total | 222 (100%) |

Starea bolnavelor cu IRA a fost gravă de la internare în 59 de cazuri (26,57%) ele fiind aduse de la domiciliu sau transferate din alte spitale (46 de cazuri în stare preagonică şi 13 în stare comatoasă). Tabloul clinic al bolnavilor cu IRA a fost polimorf şi cu simptomatologie intricată, în momentul internării în spital, astfel că: 52 erau în « şoc cald » iar 48 în « şoc hemoragic » grav; 80 au prezentat coagulopatii grave cu metroragii abundente, 15 necesitînd histerectomii de hemostază. Gangrena uterină s-a evidenţiat în 12 cazuri, iar în două cazuri s-a complicat şi cu gangrenă a membrului superior sau inferior. Icterul intens a fost prezent în 84 de cazuri, în care s-a evidenţiat şi hemoliză. În 42 de cazuri IRA s-a asociat cu septicemie sau septico-pioemie, iar în 56 de cazuri cu peritonita generalizată (tabelul 55) (după A. Dumitrescu).

*Tabelul 55*

**Starea bolnavelor cu IRA la internarea în Spitalul clinic „Polizu"**

| Starea bolnavelor la internare | Număr de cazuri |
|---|---|
| Stare preagonică | 46 |
| Comă | 13 |
| Şoc endotoxinic « cald » | 52 |
| Şoc hemoragic grav | 48 |
| Coagulopatii cu hemoragii abundente | 80 |
| Histerectomie de hemostază | 15 |
| Gangrenă uterină | 12 |
| Icter intens cu hemoliza prezentă | 84 |
| IRA + septicemii şi septico-pioemii | 42 |
| IRA + peritonită generalizată | 56 |

## Clasificarea I.R.A.

Complexitatea etiologiei insuficienţei renale acute şi aspectele particulare de fiziologie şi fiziopatologie explică multitudinea încercărilor de clasificare a acestor entităţi.

Din multiplele clasificări ale insuficienţei renale acute vom prezenta pe cele mai frecvent întîlnite în literatură, pornind de la considerentul aplicabilităţii practice şi a consecinţelor imediate clinice şi terapeutice.

I. Clasificarea etiologică distinge următoarele trei aspecte de insuficienţă renală acută:

*a)* IRA prerenală, forma cel mai frecvent întîlnită în patologia obstetricală septică, avînd drept cauze hipovolemiile secundare sîngerării, secundare dezechilibrele hidroelectrolitice, precum şi a tulburărilor grave microcirculatorii şi de perfuzie întîlnite în şocul septic.

*b)* IRA renală, determinată de acţiunea directă asupra structurilor parenchimatoase renale a modificărilor hemodinamice intrarenale (C.I.D., scurtcircuitări), alterări glomerulo-tubulare (imuno-alergice, hemolitice, hipoxice etc.) şi acţiunea complexă în diverse înlănţuiri patogenice a agresiunii toxice şi tisulare din patologia septică.

*c)* IRA postrenală, ce poate fi determinată de litiază renală, în general preexistentă sarcinii, ligaturi accidentale ureterale, compresiuni de vecinătate prin hematoame, colecţii septice ale aparatului reno-uretero-vezical.

II. Clasificarea morfopatologică distinge:

*a)* IRA funcţională, determinată de alterarea mecanismelor fiziologice intrarenale (hemodinamice, filtrare, secreţie, reabsorbţie). În această formă pot fi încadrate toate tipurile de IRA reversibile, deoarece alterările fiziologice renale constituie prima

fază a oricărei agresiuni ce poate determina suprimarea funcției aparatului renal.

*b)* IRA organică se deosebește de cea funcțională prin prezența leziunilor morfopatologice renale de tip necroză tubulară acută sau necroză corticală. În patologia septică obstetricală, formele de IRA organică întîlnite mai frecvent sînt:

— necroza tubulară acută;

— necroza corticală;

— IRA asociată insuficienței hepatice care prezintă un tablou lezional polimorf cu predominanța modificărilor de tip ischemic. Această formă se întîlnește cel mai frecvent asociată insuficiențelor viscerale acute de etiologie septică determinate de alterări microcirculatorii.

III. Clasificarea patogenică distinge:

*a)* IRA hemodinamică.

*b)* IRA hematologică (hemoliză, C.I.D.).

*c)* IRA toxică.

*d)* IRA imuno-alergică.

IV. Clasificarea fiziopatologică distinge:

*a)* IRA cu afectarea funcției de filtrare (șoc, pierderi volemice, hiponatremie), avînd ca mecanisme principale de control modificările vasculare și endocrine intrarenale, reprezentate de vasoconstricție, șunt, creșterea nivelului uremiei.

*b)* IRA cu afectarea reabsorbției de sodiu, întîlnită în hiponatremii, deshidratări, insuficiențe cardicace congestive și avînd ca mecanism de control hormonii steroizi și renina.

*c)* IRA cu afectarea osmolarității urinare și plasmatice, prin intermediul alterării resorbției de apă, întîlnită în sindroamele de deshidratare în cadrul cărora mecanismele de control sînt reprezentate de A.D.H. și aldosteron.

## Etiologie

Circumstanțele etiologice ale apariției insuficienței renale acute în practica obstetricală sînt reprezentate de: infecții severe *post abortum* sau *post partum*, infecții pielonefritice gravido-puerperale, transfuzii de sînge incompatibil sau infectat, hemoliză etc. Germenii patogeni cel mai frecvent întîlniți sînt reprezentați în special de germenii gramnegativi, clostridii, enterococ sau asociații complexe aeroanaerobe. Sindromul de insuficiență renală *post-abortum* a fost descris de Widal în 1911, iar Jannin în 1902 arată că bacilul *Perfringens* produce insuficiență renală *post abortum*. Schematic, etiologia insuficienței renale din cadrul patologiei septice obstetricale ține mai ales de tulburarea de perfuzie din cadrul șocului septic, la care se adaugă agresiunea toxinelor microbiene, hemoliza, nefrotoxicitatea diferitelor substanțe chimice ingerate parenteral sau introduse endouterin. Un rol important este deținut de factorii toxici hemolizanți conținuți în diverse decocturi de plante, care, prin liza hematiilor și prin toxicitatea hepato-nefretică, determină un tablou patologic grav, cu tulburări hemodinamice severe, cu fenomene hepato-nefretice și tulburări de echilibru fluido-coagulant, punînd probleme dificile diagnostice și terapeutice. Frecvent, acest tablou este confundat cu septicemia și șocul septic de etiologie infecțioasă, în special clostridiană, iar atunci cînd manevrele endocervicouterine sînt însoțite de introducerea unor substanțe tensioactive hemolizante sau de ingerarea concomitentă a diverselor decocturi (dafin, leandru etc.), asocierea componentei septice de la poarta de intrare cu componenta toxică sistemică, determinată de substanțele ingerate sau introduse intrauterin, face aproape imposibil de clarificat aspectul etiologic dominant și conduita terapeutică.

## Patogenie

Mecanismele patogene fundamentale ce stau la baza insuficienței renale de etiologie infecțioasă sînt reprezentate de:

— tulburările de perfazie;

— fenomenele microcirculatorii;

Scanned with OKEN Scanner

— modificările reologice sanguine;
— coagularea intravasculară sanguină diseminată;
— hemoliza;
— leziunile de membrană și metabolism celular.

Aceste mecanisme, în funcție de cadrul etiologic, persistența fenomenelor patologice, reactivitatea mecanismelor adaptative intrarenale, vor determina tulburări ce merg de la insuficiență renală funcțională pînă la insuficiență renală acută de tip tubulonecroză sau necroză corticală.

Majoritatea nefrologilor și urologilor moderni susțin că necroza tubulară acută și necroza corticală sînt entități strîns corelate etio-patogenic deși pot apărea în circumstanțe clinice diferite.

## Fiziopatologie

Complicațiile infecțioase din patologia obstetricală se vor repercuta asupra funcțiilor renale, cu afectarea tuturor parametrilor fiziologici de grade și intensități diferite.

*a)* **Modificările hemodinamice renale** sînt consecința perturbărilor mecanismelor de reglare dinamică în cadrul cărora rinichiul apare preponderent afectat. În stările de șoc septic, fluxul sanguin renal scade mai mult decît debitul cardiac, filtrația glomerulară scade proporțional cu modificările tensiunii arteriale din circulația sistemică.

Fracțiunea filtrabilă (raportul între filtrația glomerulară și fluxul plasmatic renal) scade datorită vasoconstricției mai accentuate de la nivelul arteriolei eferente. Distribuția intrarenală a fluxului sanguin îmbracă un aspect mozaicat, cu afectare predominantă a corticalei, în cadrul acesteia întîlnindu-se o serie de particularități privind distribuția zonală a teritoriilor ischemice. La aceste modificări hemodinamice se adaugă o serie de tulburări de flux sanguin, reologice, fluido-coagulante etc.

Existența mecanismelor de autoreglare hemodinamică intrarenală face ca pînă la anumite limite rinichiul să poată realiza, prin intermediul lor, o compensare a tulburărilor de aport sistemic. Aceste mecanisme sînt, însă, deseori insuficiente, cu potențialități compensatorii diferite, în funcție de natura perturbărilor metabolice și biochimico-tisulare.

Modificările de hemodinamică sistemică și intrarenală vor determina scăderea diurezei prin afectarea filtrației glomerulare. Diminuarea procesului de filtrație cu valori pînă la 30% poate fi compensată prin mecanismele de concentrație urinară. Scăderea mai marcată a filtrației determină scăderea capacității de concentrare a urinii datorită pierderii hiperosmolarității medulare, cu pierderea capacității de concentrare prin contracurent (fig. 128).

Hipotensiunea sistemică cu valoarea maximei sub 50 mmHg duce la suprimarea diurezei. Relația tensiune arterială siste-

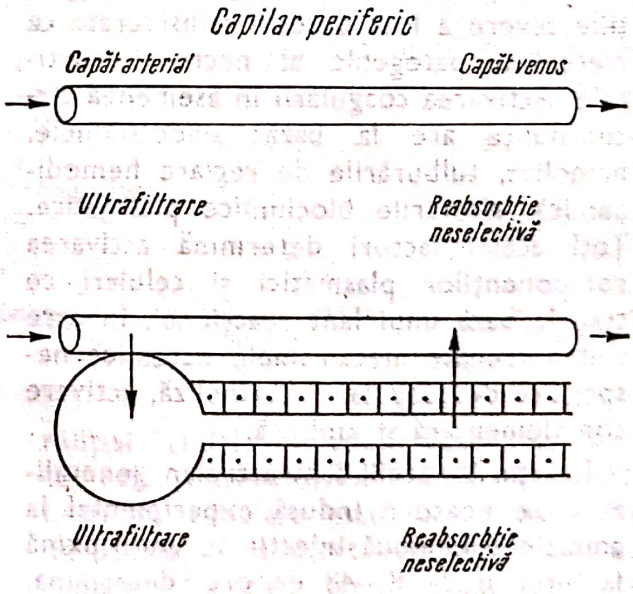



*Fig. 128.* — Mișcarea fluidelor de-a lungul capilarului la nivelul circulației periferice și al rinichiului. Difuziunea extravasculară a fluidelor este determinată în capilarul periferic de forțe fizice ce acționează după mecanismul Starling, fiind neselectivă, în timp ce la nivel renal procesul de reabsorbție diferențiată folosește bioenergetica celulelor tubulare interpuse între cele 2 curente (după Thuran K. N., Baylan J. W.).

mică—filtrat glomerular—diureză nu este liniară, deoarece în condiționarea echilibrului lor intervin factori de reglare hemodinamică și metabolică intra- și extrarenali.

*b)* **Modificările metabolismului renal.** Concentrația de oxigen din sîngele arterial scade foarte mult în tulburările de perfuzie afectînd, astfel, metabolismul aerob, fapt evidențiat de scăderea concentrației acidului citric și a celorlalți componenți tricarboxilici ai ciclului Krebs. Se evidențiază, de asemenea, o creștere a concentrației intrarenale de renină-angiotensină, precum și creșterea V.E.M. Toate aceste modificări corelate cu cele apărute în concentrația catecolaminelor sistemice și locale arată întrepătrunderea diferitelor fenomene, cu crearea unor adevărate cercuri vicioase.

*c)* **Coagularea intravasculară difuză** este un fenomen frecvent întîlnit în șocul septic obstetrical și deseori poate fi considerată ca mecanism patogenic major al insuficienței renale acute. C.I.D. din infecțiile severe a fost deseori considerată ca mecanism patogenic al necrozei corticale. Activarea coagulării în asemenea circumstanțe are la bază: endotoxinele, hemoliza, tulburările de reglare hemodinamică, alterările biochimice plasmatice. Toți acești factori determină activarea componenților plasmatici și celulari ce stau la baza unui lanț reacțional, în care sînt antrenate mecanismele sistemice nespecifice de coagulare, fibrinoliză, activare complementară și kininică.

Reacția Sanarelli-Schwartzman generalizată, ce poate fi indusă experimental la animale prin două injecții de endotoxină la interval de 8—48 de ore, determină, așa cum a arătat Apitz, necroză corticală bilaterală prin tromboză capilară.

*d)* **Sistemul renină-angiotensină.** Modificările hemodinamice și metabolice renale din cursul sarcinii, cu creșterea concentrației de renină, par a arăta că la baza tulburărilor din stările septice stau modificările patologice de autoreglare și metabolism. Sistemul renină-angiotensină pare a juca un rol important în instalarea patologiei de perfuzie și excreție. Teoria lui Thurau și Schauerman asupra controlului filtrării glomerulare prin *feed-back* tubuloglomerular arată că angiotensina 2 este responsabilă de vasoconstricția ce duce la necroză tubulară. În conformitate cu acest concept, secreția de renină de la nivelul celulelor arteriolare aferente este influențată de concentrația sodiului ce ajunge la *macula densa*, în funcție de care s-ar realiza biosinteza și activarea intraparenchimală. Aceste fenomene determină creșterea conversiei intrarenale a angiotensinogenului în angiotensină 1 și 2. Conceptul amintit a căpătat suport prin demonstrarea prezenței în interstițiu a angiotensinei 2 și a enzimei de conversie, precum și prin evidențierea concentrațiilor mai crescute de angiotensină 2 în sistemul limfatic, comparativ cu arborele venos.

În concluzie, sistemul renină-angiotensină, precum și reglarea intrarenală pe bază de *feed-back* reprezintă factori adjuvanți în determinismul lezional.

*e)* **Rolul prostaglandinelor** în I.R.A. începe să se contureze odată cu demonstrarea în plasmă a unor concentrații crescute de prostaglandine $A_1$, la cîinii cu șoc hemoragic experimental. Prostaglandinele ar interfera cu concentrația urinară prin creșterea fluxului sanguin medular, cu producerea fenomenului de *washout* (spălare), ce constă în desființarea hiperosmolarității corticale, fenomen care stă la baza contracurentului de schimb.

Perturbarea funcției renale nu depinde direct de gradul modificărilor hemodinamice, deoarece în patologia septică se adaugă efectele agresiunii toxice și infecțioase, cu consecințele sistemice și locale ale acțiunii produselor de dezintegrare și metabolism microbian și tisular.

Hipoperfuzia renală cu ischemie corticală preferențială reprezintă mecanismul

Scanned with OKEN Scanner

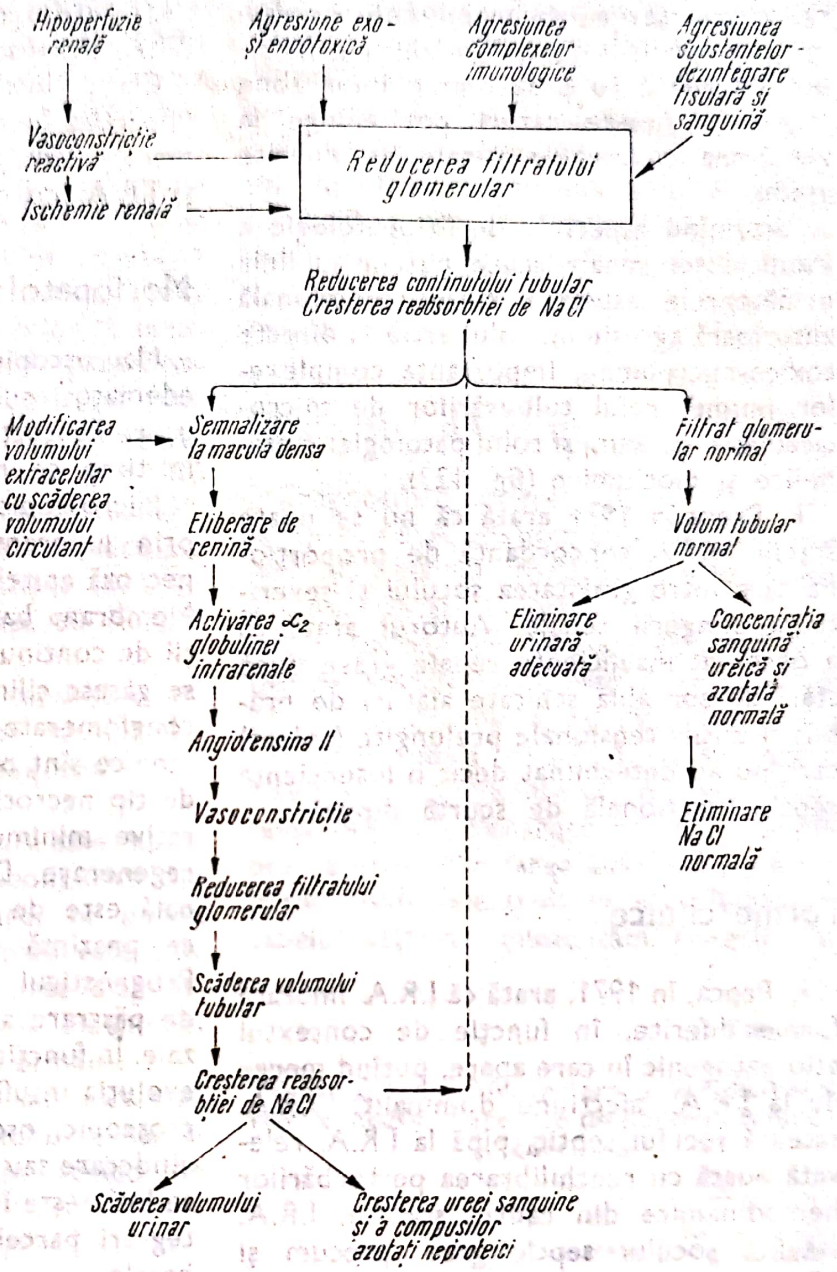



Fig. 129. — Schemă de ansamblu a etiopatogeniei insuficienței renale din stările toxico-septice obstetricale.

patogenetic comun ce stă la baza celor trei entități de alterare a fiziologiei renale, fiind expresia gradării cantitative a modificărilor intraparenchimale.

Insuficiența prerenală este forma cea mai ușoară și reversibilă a patologiei de perfuzie, reechilibrarea fiind facilă în cazul în care corecția este făcută rapid, datorită faptului că avem de-a face cu alterări funcționale. Persistența deficitului de perfuzie determină necroza tubulară acută, în cadrul căreia leziunea afectează preferențial celulele metabolic active, în timp ce restul structurilor rămîn indemne. Leziunea tubulară este determinată atît de patologia de aport hemodinamic și de redistribuție, cît și de agresiunea toxinică microbiană, metabolică sau toxică.

Persistența tulburării de perfuzie sau asocierea fenomenelor de C.I.D. determină necroza corticală, leziune ireversibilă, caracterizată printr-o dezorganizare totală structurală glomerulo-tubulară cu obliterare tubulo-capilară, dezintegrare nuclea-

Scanned with OKEN Scanner

ră, leziuni severe de membrană citoplasmică. În unele cazuri, leziunile au distribuție tisulară cu prezervarea unor zone indemne. Aceste cazuri pot ajunge la vindecare, cu sechele renale de diferite grade.

Rezumînd aspectele de fiziopatologie a insuficienței renale acute putem sublinia următoarele aspecte: starea funcțională anterioară agresiunii, rolul acțiunii directe toxico-microbiene, importanța complexelor imune, rolul tulburărilor de microcirculație, precum și rolul patologiei metabolice și biochimice (fig. 129).

E. Proca în 1971 arată că nu se poate stabili nici o concordanță de proporționalitate între gravitatea șocului și severitatea atingerii renale. Autorul arată că a observat insuficiențe renale grave după stări de șoc abia schițate alături de prăbușiri bușiri tensionale prelungite (colaps) care nu au determinat decît o insuficiență renală funcțională de scurtă durată.

## Forme clinice

E. Proca, în 1971, arată că I.R.A. îmbracă forme diferite, în funcție de contextul etio-patogenic în care apare, putînd merge de la I.R.A., afecțiune dominantă, I.R.A. satelită șocului septic, pînă la I.R.A. relevată odată cu reechilibrarea perturbărilor hemodinamice din cadrul șocului. I.R.A. satelită șocului septic grav, precum și I.R.A. conturată după înlăturarea stării de șoc sînt formele cele mai frecvent întîlnite în practica clinică, în general, și în practica complicațiilor infecțioase *post abortum*, în special. Patologia de perfuzie renală determină, în funcție de specificul alterărilor morfo-funcționale, unul din cele trei aspecte etio-patogenice ale insuficienței renale acute — funcțională, necroză tubulară sau necroză corticală. I.R.A. secundară șocului septic este cunoscută sub numele de necroză tubulară acută, tubulo-nefrită acută degenerativă, nefrită tubulo-interstițială acută sau I.R.A. intrinsecă.

Clasic, insuficiența renală acută este împărțită în trei mari grupe etio-patogenice: I.R.A. prerenală, I.R.A. intrarenală și I.R.A postrenală.

## Morfopatologie

Macroscopic rinichii sînt măriți de volum, edematoși sub tensiune, se decapsulează ușor. Pe secțiune, corticala apare palidă, în timp ce medulara este congestionată.

Microscopic, leziunile sînt caracterizate prin hiperemie și edem glomerular cu necroză epitelială a întregului tub urinifer. Membrana bazală prezintă, frecvent, soluții de continuitate, iar în lumenul tubular se găsesc cilindri, material P.A.S. pozitiv, conglomerate granulare. Leziunile microscopice sînt polimorfe, de la alterări grave de tip necrotic pînă la modificări degenerative minime însoțite de fenomene de regenerare. Distribuția lezională intrarenală este de aspect amalgamat, cu zone ce prezintă diferite grade de alterare. Prognosticul este strîns legat de gradul de păstrare a integrității membranei bazale. În funcție de starea membranei bazale evoluția insuficienței renale, apreciată microscopic, oscilează între două extreme: vindecare sau deces. Vindecarea cu sechele se întîlnește în necroza corticală cu dezintegrări parcelare insulare ale membranei bazale.

## Clinică

I.R.A. evoluează în trei faze:

*a)* Faza oligo-anurică, cu durată de 24 de ore — 96 de zile, în medie 14—21 de zile, caracterizată prin diureză sub 400 ml/24 de ore, retenție azotată, acidoză metabolică, hipotonie osmotică, acumulare interstițială de potasiu și magneziu.

*b)* Faza de reluare a diurezei, caracterizată prin reluarea fluxului urinar fie progre-

Scanned with OKEN Scanner

siv, fie brusc, cu creșterea progresivă a acestuia, ajungînd la poliurie. În această fază caracteristică este creșterea mare a volumului urinar, ce poate depăși 7 l/24 de ore. Acest volum urinar mare este, cel mai adesea, incapabil să asigure depurarea metabolică, de aceea asistăm la o creștere a ureei și creatininei sanguine, element discordant cu volumul mare urinar. Faza poliurică este o fază critică datorită severității alterărilor metabolice și hidro-electrolitice, necesitînd o acurateță deosebită de monitorizare și reechilibrare. Această fază durează de la cîteva zile pînă la două săptămîni. Gravitatea perturbărilor hidroelectrolitice ce însoțesc această perioadă poate fi așa de mare încît în lipsa unei corecții minuțioase să ducă la periclitarea vieții bolnavei.

Restabilirea completă a capacității de concentrare a rinichiului are loc într-un interval de timp mult mai lung, considerat ca variind între 4 și 12 luni.

O formă particulară de I.R.A. este reprezentată de așa-zisa I.R.A. neoligurică sau cu diureza păstrată, în care, în pofida alterării renale, secreția urinară este păstrată, În aceste cazuri stabilirea diagnosticului presupune investigarea biochimiei și osmolarității sanguine și urinare.

*c)* Faza de convalescență se instalează odată cu restabilirea volumului urinar și a proprietăților funcționale renale de concentrare a urinii.

## Prognostic

Mortalitatea în I.R.A., oscilează între 35—65%, pe loturile statistice mari publicate în literatură. Cifra mortalității crește cu vîrsta, leziunile lezionale preexistente, statusul hipercatabolic, șocul septic.

Datorită complicației infecțioase I.R.A. din patologia obstretricală dă o cifră mare de mortalitate, discordantă cu vîrsta și terenul biologic al respectivilor bolnavi. Dacă în trecut la baza decesului prin I.R.A., stăteau fenomenele hidro-electrolitice și metabolice (hiperpotasemie, hiperhidratare), actualmente elementul nociv princeps îl constituie infecția.

Prognosticul este diferențiat, fiind foarte bun în I.R.A. funcțională, bun în necroza tubulară acută și rezervat, în necroza corticală, în care dacă bolnavii supraviețuiesc ei devin tributari dializei extrarenale cronice.

## Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial al celor trei forme de I.R.A. —funcțională, necroză tubulară și necroză corticală — este dificil, adeseori chiar imposibil.

Diagnosticul de necroză corticală presupune biopsie, care este indicată în caz de I.R.A., anurică ce nu răspunde la dializă extrarenală repetată. Diferențierea insuficienței prerenale are o mare importanță practică, deoarece permite reechilibrarea prin corectarea adecvată a perturbărilor hidro-electrolitice și volemice. În tabelul alăturat prezentăm criteriile de

*Tabelul 56*

**Criteriile de diferențiere a insuficienței renale acute prerenale de necroză tubulară și corticală**

| | I.R.A. prerenal | Necroză tubulară și corticală |
|---|---|---|
| Osmolaritatea urinară / osmolaritatea plasmatică | >1,5/l | <1,1/l |
| Ureea urinară / ureea plasmatică | >10/l | <10/l |
| Creatinina urinară/creatinina plasmatică | >10/l | <10/l |
| Na urinar | <20 mmol/l | >40 mmol/l |
| *Clearance* creatinină | >32 ml/min. | <32 ml/min. |

diferențiere ale I.R.A. prerenale de I.R.A. prin necroză tubulară și corticală.

## Principiile tratamentului I.R.A.

Principiile fundamentale ale conduitei științifice în tratamentul I.R.A. sînt reprezentate de:

— controlul balanței hidro-electrolitice prin administrare de lichide și săruri corespunzătoare cantităților pierdute, al curbei ponderale (cu păstrarea unui echilibru negativ), al bilanțului intrări-ieșiri, cercetarea dinamică a hematocritului și a osmolarității plasmatice;

— diminuarea catabolismului proteic;

— controlul procesului infecțios și prevenirea intoxicației potasice.

Lipsa de stăpînire a sindromului uremic prin măsurile terapeutice prezentate impune necesitatea dializei. Dializa trebuie efectuată precoce, înainte de apariția fenomenelor uremice severe, fără a se aștepta degradarea clinică și instalarea unor tulburări umorale și biochimice grave.

Criteriul clinic prevalează asupra celui biochimic în stabilirea indicației de dializă (E. Proca). Dializa se va efectua și în perioada de reluare a diurezei, în cazul în care aceasta nu este eficace. Înainte de îndrumare la dializă se impune o rezolvare chirurgicală corespunzătoare a focarului septic, precum și deșocare cu asigurarea unei hemodinamici stabilizate.

Reechilibrarea hemodinamică, cu menținerea unei tensiuni de perfuzie adecvate și asigurarea unor parametri hematologici satisfăcători, reflectați mai ales printr-un hematocrit ce trebuie să depășească 30%, sub monitorizare adecvată, alături de corecția hidro-electrolitică și volemică, permite manipularea corectă a diferitelor droguri și instituirea diferitelor manopere de corectare terapeutică. Terapia insuficienței renale funcționale presupune corecție volemică și de perfuzie dar, cum diferențierea practică între I.R.A. funcțională și organică este deseori dificilă, majoritatea autorilor propun instituirea unei terapeutici așa-zise de diferențiere.

Administrarea a 25 g manitol în soluție 20%, în perfuzie, asociată cu administrarea a 200 mg furosemid, în decurs de 90 de minute, poate duce la restabilirea diurezei uneori chiar în primele 3 ore, cu atingerea unor cifre de 50—100 ml urină/oră. Realizarea acestui debit urinar impune asocierea la tratament a soluției de NaCl 0,45% în următoarele 24—36 de ore, pentru a susține fluxul urinar. Cantitatea infuzată este concordantă cu diureza și eliminarea de sodiu. Durata de 24—36 de ore este considerată drept interval de timp optim pentru prevenirea necrozei tubulare acute. Dacă debitul urinar scade sub 30 ml/oră, se repetă administrarea de manitol și diuretic la interval de 6—8 ore.

Această terapie volemico-diuretică se va face sub monitorizarea cardio-vasculară și pulmonară și este indicată în special în cazurile de anurie cu o durată sub 50 ore de la apariția fenomenelor.

### *Particularitățile terapeutice în I.R.A., cu necroză tubulară acută*

Dacă încercările terapeutice menționate nu reușesc să stabilească diureza, atunci îngrijirile medico-chirurgicale vor căuta să realizeze asigurarea suportului funcțional și metabolic al bolnavului anuric.

Tulburările complexe de homeostazie determinate de ieșirea din funcție a rinichiului vor afecta întreaga economie a organismului. Tratamentul va încerca să corecteze aceste tulburări prin intermediul tentativelor de echilibrare a următorilor parametri:

— echilibrul volemic;

— balanța hidro-electrolitică;

— echilibrul acido-bazic;

— echilibrul metabolic, în special proteic;

— eliminarea produșilor de catabolism;

— combaterea stării septice;

— evitarea efectelor secundare ale terapiei medicamentoase sau de reechilibrare.

Scanned with OKEN Scanner

Echilibrul volemic este menținut printr-un aport de 500 ml fluide peste pierderile din cele 24 de ore premergătoare fiecărei prescripții. În caz de febră, pentru fiecare grad peste 37° se vor adăuga 200 ml fluide în plus. Determinarea hematocritului și a valorilor proteinelor serice permite menținerea unei concentrații plasmatice adecvate, cu evitarea fenomenelor de hemoconcentrație. O reechilibrare volemică corectă este însoțită de o pierdere ponderală zilnică de 0,3—

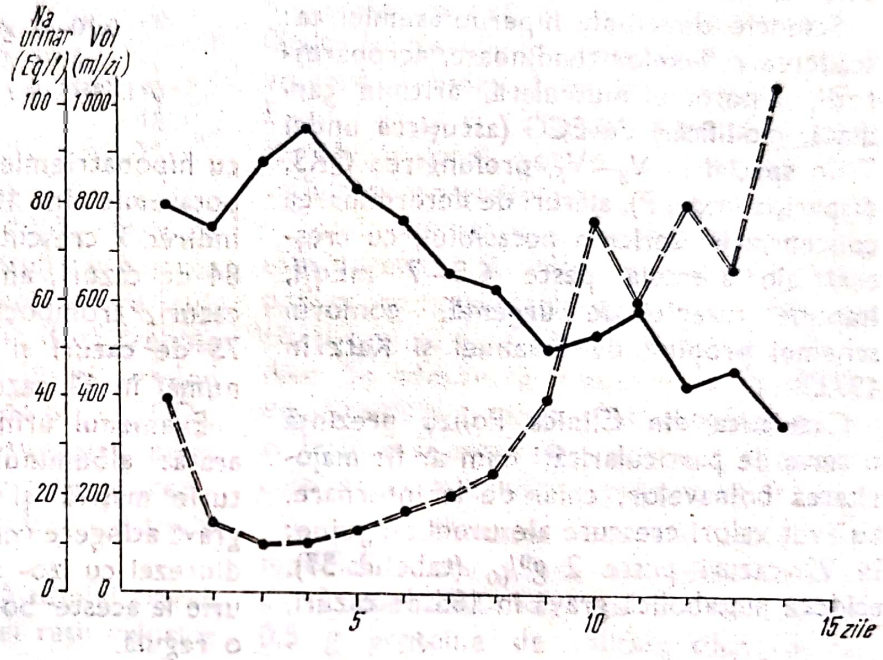



Fig. 130. — Corelația între Na urinar și volumul urinar în faza anurică a I.R.A. (după Meroney W. H. și Rubin M. E.).

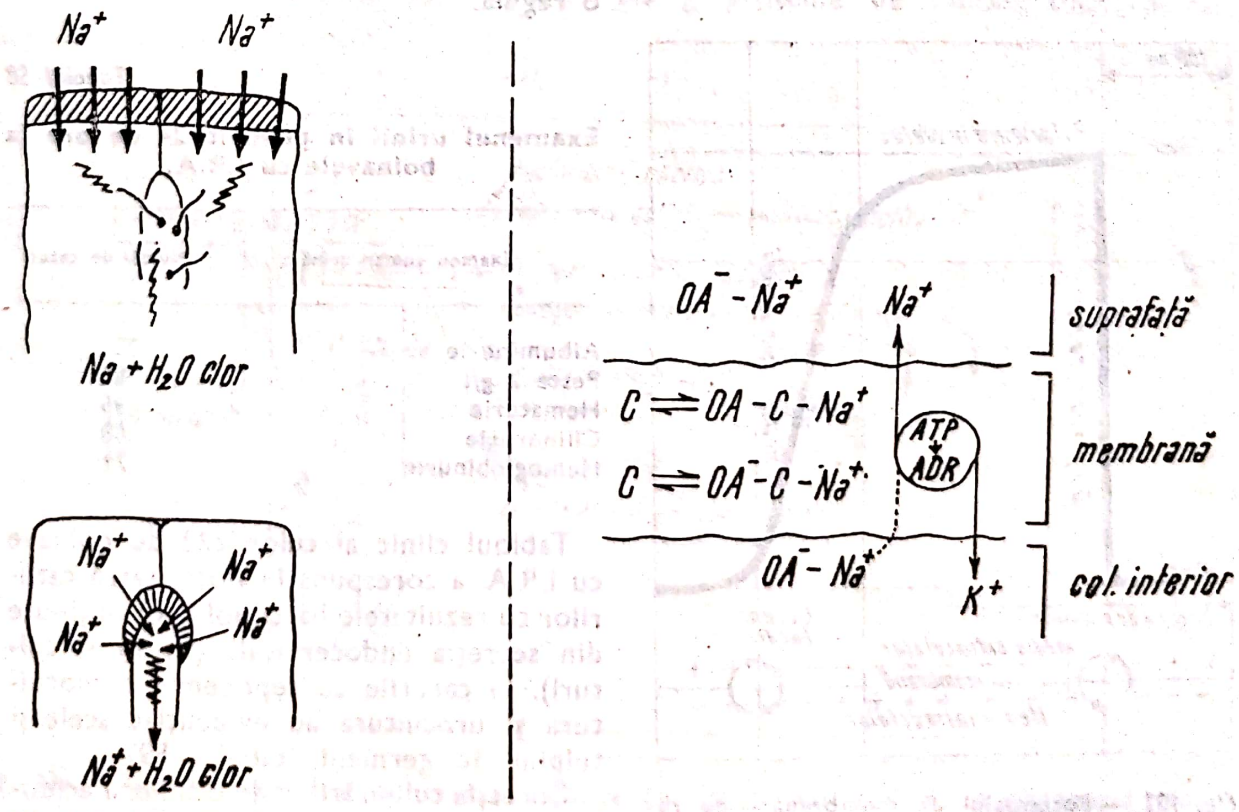



Fig. 131. — Pompa de Na ce comandă fluxul anionic și de apă la nivelul membranei celulare.

0,5 kg, datorită fenomenelor de hipercatabolism.

Determinarea concentrației zilnice de Na, Cl, K, Ca, permite, alături de cercetarea evoluției clinice și electrocardiografice, prevenirea complicațiilor secundare tulburărilor hidro-electrolitice.

Semnele clinice ale hiperpotasemiei ca: scăderea reflexelor tendinoase, acroparestezii, hipotonie musculară, aritmie cardiacă, modificări de ECG (ascuțirea undei T, în special în $V_3$—$V_5$, prelungirea QRS, dispariția undei P), alături de determinarea concentrației serice a potasiului, cu creșteri ale acesteia peste 6,5—7 mEq/l, impune terapie de urgență, conform schemei propusă de Emanuel și Katz în 1973.

Cazuistica din Clinica Polizu prezintă o serie de particularități cum ar fi: majoritatea bolnavelor, chiar de la internare, au avut valori crescute ale ureei sanguine; în 99 cazuri peste 2 g‰ (tabelul 57), acidoză metabolică gravă în 185 de cazuri,

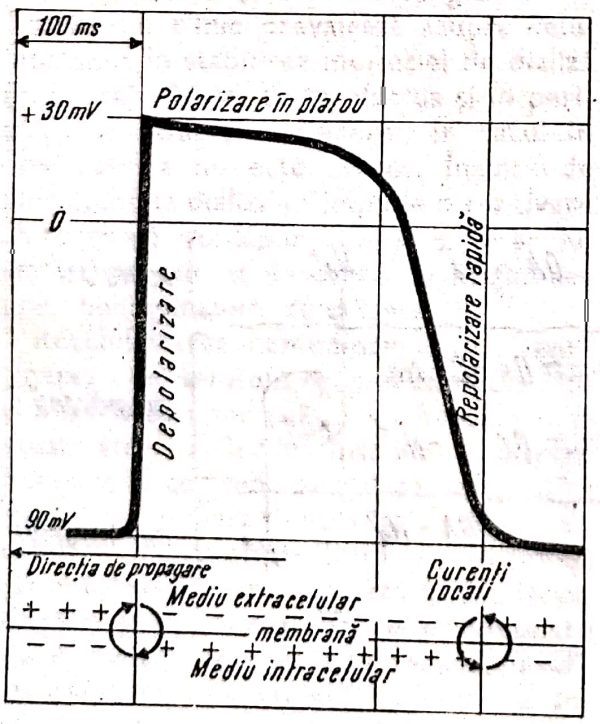



*Fig. 132.* — Potențialul de membrană — de repaus și de acțiune.

*Tabelul 57*

**Valori ale ureei sanguine la bolnavele cu I.R.A. în momentul internării**

| Ureea sanguină la internare | Număr cazuri |
|---|---|
| 0,70—2 g‰ | 123 |
| 2—6 g‰ | 81 |
| Peste 6 g‰ | 18 |

cu hiponatriemie în 78 de cazuri și hiperpotasemie în 102 cazuri; bilirubinemia indirectă crescută între 70 și 260 mg la 84 de cazuri, anemie sub 6 g Hb în 104 cazuri, trombocitopenie sub 100 000 în 75 de cazuri și fibrinogenul sub 2 g‰ numai în 11 cazuri (A. Dumitrescu).

Examenul urinii în primele 24 de ore arată: albuminurie, leucociturie, hematurie masivă și cilindrurie, care indică gravă atingere renală (tabelul 58). Reluarea diurezei cu izo- sau hipostenurie și poliurie la aceste bolnave constituie aproape o regulă.

*Tabelul 58*

**Examenul urinii în primele 24 de ore la bolnavele cu I.R.A.**

| Examen sumar urină | Număr de cazuri |
|---|---|
| Albuminurie | 222 |
| Peste 2 g/l | 82 |
| Hematurie | 95 |
| Cilindrurie | 68 |
| Hemoglobinurie | 71 |

Tabloul clinic al celor 222 de bolnave cu I.R.A. a corespuns în majoritatea cazurilor cu rezultatele bacteriologice obținute din secreția endocervicală (frotiu și culturi). În cazurile cu septicemii, hemocultura și urocultura au evidențiat aceleași tulpini de germeni (tabelul 59).

Corecția tulburărilor de echilibru acido-bazic prin administrare de bicarbonat în

Scanned with OKEN Scanner

*Tabelul 59*

**Germenii puși în evidență la bolnavele cu I.R.A.**

| Germeni evidențiați | Număr de cazuri |
|---|---|
| Bacili *Perfringens* | 54 |
| Germeni gramnegativi | 168 |
| din care: | |
| *E. coli* | 110 |
| Proteus | 18 |
| Piocianic | 21 |

doze corespunzătoare, după formula mEq/l = (25-bicarbonatul seric) × greutatea corpului × 0,4. În acidozele severe, sub 12—15 mEq/l, numai 1/2 din doză trebuie administrată inițial, restul dozei urmînd a fi administrată în funcție de pH și $pCO_2$. Corecția cu bicarbonat presupune o mare atenție, pentru a se evita o serie de complicații: alcaloza fixă, încărcarea de sodiu și încărcarea cu apă.

Bolnavii cu I.R.A. necesită administrarea orală sau parenterală a unei rații calorice de 2 000—2 400 calorii/24 ore. Această rație cuprinde: hidrocarbonați, proteine, lipide. Suplimentarea calorică diminuează catabolismul proteic și favorizează desfășurarea adecvată a proceselor metabolice, imunologice și plastice.

În faza de reluare a diurezei, corecția hidro-electrolitică și metabolică trebuie făcute foarte atent deoarece dezechilibrul volemic și hidro-electrolitic (pierderi de 5—7 l $H_2O$ și 150—200 mEq de potasiu/24 de ore) pot duce, frecvent, la tulburări ireversibile.

Tot în această fază, reechilibrarea orală este preferabilă celei parenterale atît pentru componentele hidro-electrolitice, cît și pentru cele proteo-glucidice și lipidice. Se admite că înlocuirea a 75—80% din lichidele și electroliții pierduți cu o zi înainte reprezintă o corecție adecvată care permite evitarea complicațiilor.

Regimul alimentar Giordano-Giovanetti modificat, care aduce un aport caloric de 2 000—2 500 kcal cu un minim de 0,5 g proteine de calitate/kilocorp dă

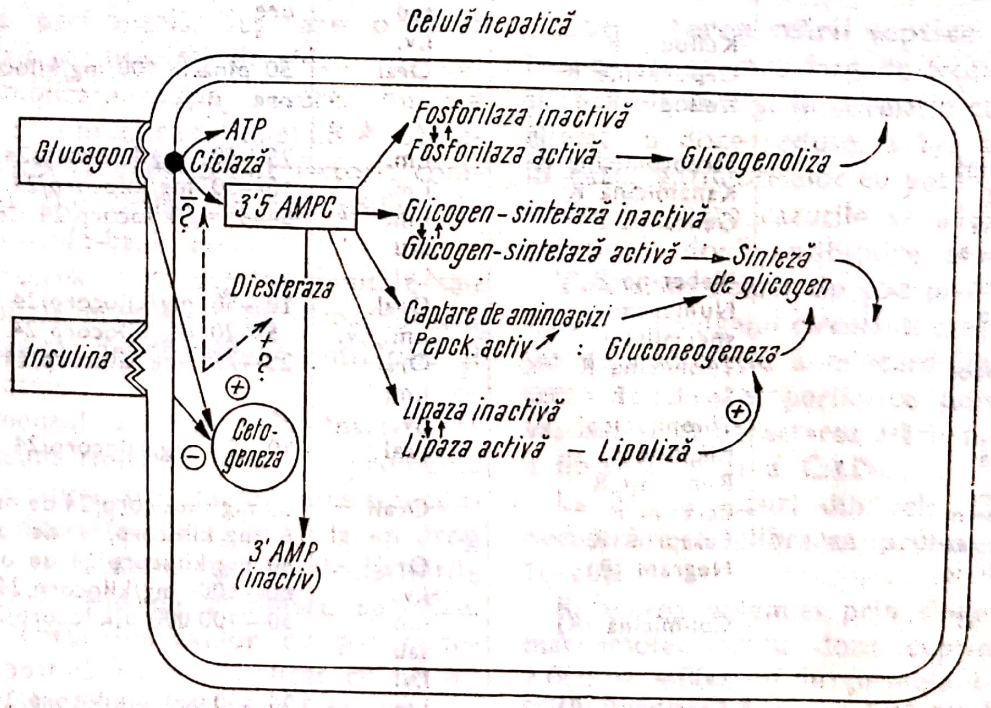



*Fig. 133.* — Schema proceselor metabolice hepatice din stările postagresive: se evidențiază rolul glucagonului și insulinei precum și complexitatea relațiilor hepatorenale.

rezultate terapeutice foarte bune. Eliminarea produșilor de metabolism presupune folosirea procedeelor de dializă extrarenală.

În I.R.A. ce complică stările septice, forma de dializă cea mai folosită este hemodializa. Hemodializa profilactică este o metodă terapeutică ce tinde să obțină tot mai mulți adepți datorită profilaxiei intoxicației potasice și uremice, evitării coagulopatiei uremice, posibilității realizării unei reechilibrări calorice și proteice corecte și facilitării proceselor de cicatrizare și apărare antiinfecțioasă.

Indicațiile hemodializei pot fi rezumate astfel:

— supraîncărcare volemică;

— hiperpotasemie cu valori peste 6 mEq/l;

— acidoză ce nu poate fi corectată parenteral;

— fenomene clinice de uremie, indiferent de valorile sanguine ale ureei și creatininei.

Contraindicațiile hemodializei sînt reprezentate de coagulopatii și tulburările hemodinamice de tip hipotensiune (șoc neechilibrat).

*Tabelul 60 A*

**Tratamentul antibiotic în șocul septic la bolnavi cu funcție renală păstrată**

| | | | |
|---|---|---|---|
| Ampicilină | Totapen R<br>Penicilină<br>Penbritină R | Oral<br>i.m. i.v. | 50 pînă la 250 mg/kilocorp/24 de ore |
| Metampicilină | Survipen R | Oral | 50 pînă la 100 mg/kilocorp/24 de ore |
| | Magnipen R | sau i.v. | |
| Carbenicilină | Pyopen R | i.v. | 50 mg/kilocorp/24 de ore |
| Cefalotină | Keflin R | i.m.<br>i.v. | 50 pînă la 150 mg/kilocorp/24 de ore |
| Cefaloridine | Ceporine R | i.m.<br>sau | 20 pînă la 60 mg/kilocorp/24 de ore |
| | Keflodin R | i.v. | |
| Cefalexine | Ceporexine R<br>Keflodin R | Oral | 50 pînă la 100 mg/kilocorp/24 de ore |
| Streptomicină | Streptomicină R | i.m. | 25—50 mg/kilocorp/24 de ore |
| Kanamicină | Kanamicină R | i.m. | 10—30 mg/kilocorp/24 de ore |
| Gentamicină | Gentalină R | i.m.<br>sau | 2—4 mg/kilocorp/24 de ore |
| Tobramicină | Nebecine R | i.v. | |
| Tetracicline | Numeroase specialități | Oral,<br>i.m.,i.v. | 10—50 mg/kilocorp/24 de ore<br>5—20 mg/kilocorp/24 de ore |
| Cloramfenicol | Tifomicina R | Oral | 25—75 mg/kilocorp/24 de ore |
| Thiamphenicol | Solnicol R<br>Thiophenicol | i.m.<br>i.v. | |
| Rifampicină | Rifadine R<br>Rimactan R | oral | 10—30 mg/kilocorp/24 de ore |
| Trimethoprim + sulfamethoxazol | Bactrim R<br>Eusaprim R | Oral | 30 mg /kilocorp/24 de ore<br>6 mg/kilocorp/24 de ore |
| Acid nalidixic | Negram (R) | Oral<br>i.v. | 60 mg/kilocorp/24 de ore<br>80—100 mg/kilocorp/24 de ore |
| Colistine | Colimicină (R) | i.m.<br>sau<br>i.v. | 50—100 000 u/kilocorp/24 de ore |
| Metan-sulfonat de polimixină B | Aremixină (R) | i.m.<br>sau<br>i.v. | 25—50 000 u/kilocorp/24 de ore |

Scanned with OKEN Scanner

*Tabelul 60 B*

**Obiectivele urmărite în tratamentul şocului endotoxinic cu I.R.A.**

| Obiective urmărite | | Număr de cazuri |
|---|---|---|
| 1. Tratarea stării septice | | 222 |
| prin asociere de: | Penicilină + Pyrolidin + Tetraciclină, i.v. | 48 |
| | Penicilină + Cloramfenicol | 26 |
| | Meticilină + Eritromicină | 20 |
| | Meticilină + Gentamicină | 43 |
| | Ampicilină + Cefalosporină | 56 |
| | Alte asociaţii | 29 |
| 2. Tratarea stării de şoc cu reanimare intensivă prelungită (10 zile) | | 81 |
| *a*) Refacerea volemiei (sînge, plasmă, macromolecule) | | 161 |
| *b*) Corectarea forţei de contracţie a miocardului (cardiotonice, — activatori, corticoizi) | | 67 |
| *c*) Influenţarea rezistenţei periferice (substanţe vasoactive) — activatori, | izoproterenol | 39 |
| | orciprenalină | 46 |
| — blocante | | 58 |
| vasoconstrictoare | | 18 |
| *d*) Corectarea stării metabolice (THAM, bicarbonat) | | 106 |
| *e*) Corectarea fibrinolizei (Ciclopropan, EACA, Trassylol) | | 65 |
| *f*) Corectarea C.I.D. (heparinoterapie) | | 68 |
| 3. Tratarea, îndepărtarea şi rezolvarea focarului septic prin: | | |
| | Chiuretaj uterin | 94 |
| | Histerectomie | 26 |
| 4. Tratarea I.R.A. | Laparotomie + drenaj | 55 |
| | Incizie colecţii | 47 |

Dializa peritoneală, deşi are o serie de avantaje ca: uşurinţă de efectuare, cost mic, complicaţii puţin severe, nu s-a încetăţenit în practica terapiei I.R.A. obstetricale datorită următorilor factori: complicaţiilor infecţioase, complicaţiilor de echilibru acido-bazic etc.

Combaterea stării septice genitale sau extragenitale presupune folosirea corectă a mijloacelor de tratament antibiotic şi imunoterapic.

Tratamentul antibiotic în insuficienţa renală acută ridică o serie de probleme legate de acumulare, efecte toxice şi secundare, ce diferă foarte mult de la un drog la altul, în funcţie de particularităţile metabolice, căile de eliminare specifice.

Tratamentul bolnavelor cu şoc endotoxinic *post abortum* complicat cu I.R.A., internate în Clinica Polizu a fost complex şi prelungit, urmărindu-se următoarele obiective.

**Combaterea stării septice** prin antibiotice cu spectru larg de frotiu, culturi şi antibiogramă şi în corelaţie cu aspectul clinic; cu doze reduse la 1/2 sau la 1/3 în cazul antibioticelor cu potenţial nefrotoxic. În toate cazurile se administrează cel puţin două antibiotice asociate.

**Tratarea stării de şoc** prin refacerea volumului sîngelui circulant, creşterea forţei de contracţie a miocardului, influenţarea rezistenţei periferice prin droguri vasoactive şi corectarea stării metabolice, a fibrinolizei şi a C.I.D.

La 81 de cazuri din cele 222 a fost necesară reechilibrarea prelungită peste 10 zile.

Refacerea volemiei prin sînge, plasmă, macromolecule, cu doze cuprinse între 2 000 şi 4 000 ml în primele 6 ore, s-a făcut la 160 de bolnave. La 67 a fost necesară creşterea forţei de contracţie a miocardului cu substanţe cardiotonice, β-acti-

Scanned with OKEN Scanner

vatori și corticoizi în doze repetate. Substanțele vasoactive folosite au fost: ß-activatori în 85 de cazuri (izoproterenol în 39 de cazuri, orciprenalină în 46 de cazuri), ß-blocante în 58 de cazuri și vasoconstrictoare în 18 cazuri. Menționăm administrarea hidrocortizonului hemisuccinat la toate bolnavele, 159 de bolnave primind, în primele 6 ore, între 1,5 g și 2—3 g.

Corectarea acidozei s-a făcut în funcție de determinările repetate ale echilibrului acido-bazic, prin metoda ASTRUP, la 106 bolnave cu soluții THAM și bicarbonat de sodiu 8,4%.

Inhibarea fibrinolizei s-a făcut prin utilizarea antienzimelor în 65 de cazuri, iar prevenirea CID prin heparinoterapie.

Îndepărtarea focarului infecțios s-a făcut în funcție de: starea generală a bolnavei, stadiul infecției stabilit prin examenul obstetrical (care a stabilit și momentul optim al intervenției) și tipul de germeni izolați.

Toate cazurile au fost sub protecție masivă de antibiotice, iar terapia intensivă a fost susținută pre-, intra- și postoperator. Astfel, la cele 222 bolnave s-au practicat 94 chiuretaje uterine, 26 histerectomii totale, 55 laparotomii cu drenaj și 47 incizii ale colecțiilor în cadrul septicopioemiilor.

**Tratarea I.R.A.** în cadrul șocului endotoxinic a început totdeauna prin restabilirea volemiei și redresarea tensiunii arteriale. Totodată au fost combătute: insuficiența respiratorie, tulburările electrolitice și acido-bazice.

Pentru ameliorarea funcțională renală s-au folosit, în toate cazurile cu I.R.A. vasodilatatoare de tip: aminofilină, Hydergyne sau izoproterenol (tabelul 61), asociate cu anabolizante (metilandrostendiol sau clortestosteron).

*Inducerea diurezei* s-a încercat la 169 de bolnave cu glucoză 33%, la care s-a asociat, în 162 de cazuri, manitol 20%. Această medicație s-a repetat de 2—3 ori, renunțîndu-se dacă diureza nu s-a declanșat în primele 24—48 de ore. În toate cazurile s-a folosit și furosemid, în doze variabile, de la 400 mg pînă la 600 mg/24 de ore.

*Tabelul 61*

**Substanțele folosite pentru inducerea diurezei în I.R.A. din cursul șocului endotoxinic**

| Substanțe folosite | Număr de cazuri |
|---|---|
| Glucoză 33% | 169 |
| Manitol 20% | 162 |
| Aminofilină | 76 |
| Procaină | 53 |
| Hydergine | 54 |
| Izoproterenol | 39 |
| Furosemide (lasix, furantral) | 222 |

*Rezultate obținute.* În urma tratamentului aplicat la cele 222 bolnave cu șoc endotoxinic și I.R.A., 109 cazuri, deci 49,09%, s-au vindecat, părăsind spitalul la un timp variabil, cuprins între 20 și 90 de zile (tabelul 62). Reluarea diurezei, în majo-

*Tabelul 62*

**Rezultatele obținute la cele 222 cazuri cu șoc endotoxinic și I.R.A.**

| Rezultate | Număr de cazuri | Procentaj |
|---|---|---|
| Vindecare | 109 | 49,09 |
| Reluarea diurezei | | |
| în primele 48 de ore | 39 | 35,77 |
| între 3—6 zile | 64 | 57,79 |
| după 1 săptămînă | 6 | 6,44 |
| Azotemia a revenit la normal între 12 și 18 zile | | |
| Transferate pentru hemodializă | 77 | 34,70 |
| Decese | 36 | 16,21 |
| în primele 12 ore de la internare | 25 | 69,44 |
| în primele 2—3 zile | 9 | 25,00 |
| tardiv | 2 | 5,56 |

Scanned with OKEN Scanner

ritatea cazurilor, s-a făcut prin poliurie, care a necesitat un aport crescut de lichide și electroliți, în funcție de ionogramă. Dintre aceste cazuri, diureza s-a reluat în primele 48 de ore la 35,77% iar în 57,79% în primele 3—6 zile. Azotemia a revenit la valori normale într-un interval variabil, între 12 și 18 zile; sumarul de urină la externare a fost normal în 82 de cazuri, 85 de bolnave păstrînd sechele de agresiune nefretică și urmînd a fi dispensarizate.

Cu toate mijloacele de inducere a diurezei, dat fiind pericolul sindromului azotemic și al hiperpotasemiei, 77 de bolnave (34,70%) au fost transferate în alte centre, pentru epurare extrarenală. 36 de bolnave, reprezentînd 16,21% *au decedat*, cu toate mijloacele intensive de reanimare aplicate; dintre acestea, 25 (69,44%) au decedat în primele 12 ore de la internare, 9 în primele 2—3 zile, iar 2 tardiv, prin complicații septico-piemice. (Datele prezentate din cadrul Clinicii Polizu sînt reproduse după articolul publicat de Anca Dumitrescu și colab., 1977.)

Scanned with OKEN Scanner

# 6. Sindromul de defibrinare în practica obstetricală

Tulburările de echilibru coagulant reprezintă exteriorizarea clinică a alterării peste limitele de compensare a unuia sau mai multora din componentele mecanismului hemostatic normal, cuprinzînd procese vasculare, celulare și plasmatice.

Terminologia folosită pentru desemnarea tulburărilor complexe induse de diferitele agresiuni și reliefate clinic și hematologic prin aspecte calitative și cantitative diverse, avînd ca rezultantă finală sîngerarea cu tulburare de crază, variază foarte mult de la o etapă la alta și de la o școală la alta. În ultimii ani, din dorința de unificare a terminologiei, s-a convenit ca tulburările de echilibru fluido-coagulant dobîndite — caracterizate clinic prin patologia de hemostază, iar din punct de vedere al investigațiilor de laborator prin tetrada: *a)* deficit al factorilor plasmatici ai coagulării, dintre care cel mai evident este deficitul fibrinogenic; *b)* exces de produși anticoagulanți; *c)* trombocitopenie; *d)* fibrinoliză — să fie înglobate sub denumirea de sindrom de defibrinare.

Sindromul de defibrinare are la bază activarea tuturor mecanismelor ce determină formarea de trombină, transformarea fibrinogenului în fibrină, consumul factorilor plasmatici și de trombocite, cu rezultat final tromboză sau hemoragie.

Astfel definit, sindromul de defibrinare reprezintă o modalitate reacțională a organismului față de diversele agresiuni, apărînd ca o complicație a diferitelor entități patologice și nu ca o afecțiune de sine stătătoare.

Terminologia folosită în literatură pentru desemnarea acestui sindrom este: « Sindrom de defibrinare », « Coagulopatie de consum», «Fibrinoliză secundară», « Tromboză vasculară difuză », « Coagulare intravasculară diseminată», «Hipofibrinogenemie dobîndită ». Diferențierea făcută între sindromul de defibrinare și tromboflebită ține de teritoriul vascular afectat: în primul caz microcirculația, în al doilea caz, venele mari, precum și de aspectele cantitative și calitative ale modificărilor procesului de hemostază.

## Sindromul de coagulare intravasculară diseminată în patologia septică post abortum

C.I.D., după Hardaway, Mc Lean, Mc Kay, Lash, Spink etc., reprezintă o modalitate de reacție nespecifică a organismului uman la stres.

În arborele vascular au loc procese continue de coagulare și de

liză, care se desfășoară în echilibru dinamic.

Procesul de C.I.D. intră în cadrul sindromului de coagulopatie de consum introdus în literatură de Lash.

Prin C.I.D. înțelegem o coagulare acută difuză în teritoriile microcirculației, cu sau fără acumulare de fibrină, care duce la perturbarea mecanismului homeostatic fluido-coagulant. Modificările microcirculației și ale factorilor de coagulare întîlnite în cursul sarcinii, creează condițiile necesare producerii facile a C.I.D. În sarcina normală, întîlnim o tendință de creștere a coagulabilității ce se accentuează cu vîrsta gestației. Stresul infecțios supraadăugat unui echilibru fluido-coagulant și așa destul de instabil din cauza: creșterii adezivității plachetare, creșterii factorilor I, II, VII, X plasmatici, va determina declanșarea reacției hipercoagulante. Stresul infecțios tulbură echilibrul fluido-coagulant, așa cum arată Teodorescu-Exarcu și prin creșterea nivelului de catecolamine, însoțit de: creșterea steroizilor corticosuprarenali, tulburări de microcirculație cu acidoză, tulburări metabolice, creșterea cantității de kinine tisulare, eliberarea de tromboplastină de la nivelul deciduei, precum și prin acțiunea toxinelor și a produselor de metabolism microbian asupra procesului coagulolitic.

Teodorescu-Exarcu insistă asupra rolului substanțelor tromboplastice endometriale și al kininelor tisulare ca factori declanșanți ai coagulopatiei.

Mc Kay și Good au insistat asupra importanței sindromului de C.I.D. în patologia gravidică, considerînd că aceasta ar sta la baza majorității tulburărilor grave din patologia obstetricală.

Peters, Mc Kay, Perkins (citat de Hardaway) au arătat că fenomenele de C.I.D. însoțesc frecvent, în patologia gravidică, mai ales septicemiile, șocul septic, I.R.A., insuficiența hepato-renală, tromboza venoasă.

Stările septice grave și, mai ales, stările de hiporperfuzie tisulară provocate de infecție, duc la apariția fenomenelor de C.I.D., cu exteriorizare clinică sub forma avortului septic cu: I.R.A., șoc septic sau coagulopatie.

Mc Kay atrage atenția asupra rolului modificărilor de coagulare în determinismul insuficienței renale acute, insuficienței hepatice, insuficienței hepato-renale *post abortum*, precum și în stările de șoc septic și coagulopatiile de consum, ce complică de multe ori avortul infectat.

Credem că a privi patogenia tulburărilor infecțioase, ce apar în cadrul avortului septic numai prin prisma sindromului de C.I.D., reprezintă o imagine incompletă și insuficientă. Aceasta este cu atît mai puțin verosimil, cu cît în etapa actuală de înțelegere a mecanismelor de adaptare la stres ale organismului uman, nu poate fi pus un întreg cortegiu simptomatic pe seama unor perturbări mai mult sau mai puțin evidente clinic sau explorabile prin teste de laborator și foarte mult disputate între morfopatologi. Dealtfel, însuși punctul de plecare al tulburării de coagulare începe să fie din ce în ce mai disputat între diverși autori. Unii susțin ca punct de plecare nivelul activării factorilor plasmatici ai coagulării, alții nivelul zonelor de descuamare a endoteliului capilar, care apar ca urmare a tulburărilor de microcirculație, în timp ce alți autori pun întreaga tulburare pe seama modificării funcționalității hepatice, ca urmare a hipoxiei. Astfel privite lucrurile, C.I.D., ca mecanism de răspuns al organismului gravid la stresul infecțios, reprezintă una din verigile lanțului de reacții adaptative, a cărei amploare ține mai ales de orientarea preponderentă a unor autori spre studiul echilibrului fluido-coagulant, precum și de perfecționarea posibilităților de investigație a acestora.

Relațiile între C.I.D. și fibrinoliză fiind foarte strînse, cu succesiune rapidă între

Scanned with OKEN Scanner

diverse secvente patogene, face ca surprinderea clinică şi sancţiunea terapeutică, în faza de C.I.D., să pună încă multiple probleme practice. Conchidem că sindromul C.I.D. din stările septice *post abortum* poate fi privit ca una din verigile importante ale cercului vicios ce apare în organismul gravid în cadrul sindromului de hipoperfuzie tisulară. Sindromul de coagulopatie de consum reprezintă una din etapele avansate ale lanţului patogen, încă reversibilă, care surprinsă la timp şi tratată corect, împiedică evoluţia spre ireversibilitate. C.I.D., odată instalată, antrenează accentuarea hiperperfuziei tisulare, cu hipoxie severă, acidoză, leziuni biochimice şi morfologice, ce pun în pericol viaţa celulei.

Meritul clinicianului constă în a surprinde din timp şi a trata corect tulburările de microcirculaţie şi ventilaţie, în scopul prevenirii apariţiei tulburărilor de echilibru fluido-coagulant.

Importanţa foarte mare a sindromului de C.I.D. în patologia gravidică rezidă din intricarea verigilor declanşatoare uteropelvine cu modificări de crază sanguină. Infecţiile grave genitale, prin leziunile deciduale, miometrice şi ovulare, cu eliberarea de kinine tisulare, tromboplastină, prin tulburările de micro- şi macrocirculaţie utero-pelvină, cu difuziune variabilă, în funcţie de echilibrul dinamic între germeni şi macroorganism, pot prezenta, în cadrul complexului de modificări homeostatice, şi fenomene de C.I.D., care în multe cazuri pot trece pe primul plan.

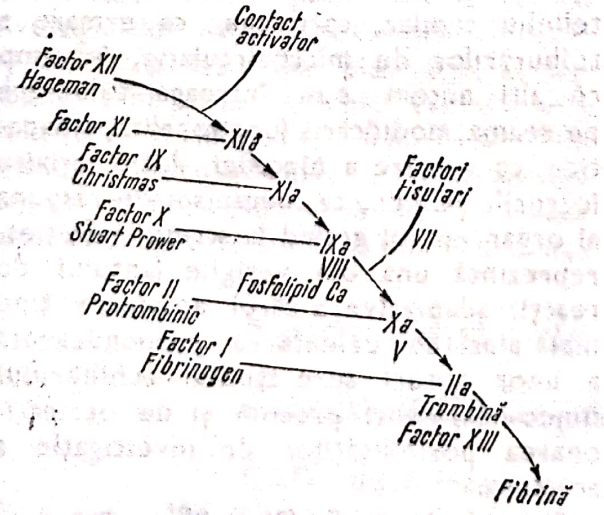



*Fig. 133 bis* — Sistemul de coagulare intrinsec şi extrinsec.

## Fiziopatologie

Punctul de plecare al tulburărilor complete ce caracterizează sindromul de defibrinare este reprezentat de activarea sistemelor intrinsec şi extrinsec, precum şi de creşterea mecanismelor nespecifice de transformare a fibrinogenului în fibrină. Aşa cum am menţionat, cele două procese, de coagulare şi fibrinoliză, sînt componente normale ale mecanismelor complexe de hemostază. Pentru considerente de ordin didactic, prezentarea schematică a celor două procese o vom face sub aspectul evoluţiei lor fazice (tabelul 63).

Procesul de coagulare cuprinde trei faze fundamentale: faza I — formarea protrombinei prin cele două mecanisme — extrinsec şi intrinsec; faza a II-a — formarea trombinei; faza a III-a — formarea fibrinei. Procesul de fibrinoliză cuprinde două faze mari: faza de activare a plasminogenului cu formare de plasmină şi faza de liză a factorilor de coagulare de către plasmină, cu punere în libertate a produşilor de degradare ai fibrinei şi fibrinogenului, a căror concentraţie plasmatică creşte în funcţie de intensitatea procesului litic şi de funcţionalitatea mecanismelor de epurare (tabelul 64).

Aşa cum reiese din schemele alăturate, procesul de defibrinare are la bază următoarele mecanisme mari:

I. Activarea trombinică prin mecanism extrinsec şi intrinsec.

II. Alterarea nespecifică a fibrinogenului.

III. Activarea plasminică, cu liza factorilor de coagulare.

Participarea celor trei mecanisme la procesul de defibrinare este legată de particularităţile relative ale terenului bio-

*Tabelul 63*

**Mecanismul fazic al coagulării**

I. Formarea protrombinazei

Mecanism intrinsec

Activarea F XII ——— F XII$^a$
F XI ——— F XI$^a$
F IX ——— $Ca^{++}$ F IX$^a$
F VIII —($Ca^{++}$ / Plachete)— F VIII$^a$

Mecanismul extrinsec

Tromboplastină + F VII + F V + $Ca^{++}$ + plachete

FX —($Ca^{++}$)— FX$^a$

II. Generarea trombinei

Mecanism intrinsec
Mecanism extrinsec
→ FX$^a$ → Protrombină —($Ca^{++}$ / trombină)

III. Formarea fibrinei

Fibrinogen —(trombină / $Ca^{++}$)— Fibrină monomer + fibrinopeptid A + B

Fibrinogen —(histone F IV plachetar / urokinază, enzime lizozomiale)

Fibrină monomer

Fibrină polimer + $Ca^{++}$ + F XIII

Fibrină polimer S — S

*Tabelul 64*

**Mecanismul activării fazice a plasminogenului**

Plasminogen sanguin normal (10—20 mg/100 ml)

Plasminogen
— Activatori sanguini
— Activatori tisulari
— Activatori urinari (urokinază)

Plasmină ⇄ Antiplasmine

Produși antiplasminici

Liza factorilor de coagulare

F I + fibrină, F V, F VII, F VIII

Produși de degradare fibrinogeno-fibrinici (P.D.F.)

logic, mecanismul de declanşare, măsurile terapeutice, momentul depistării etc.

Procesele de activare a coagulării şi fibrinolizei generează consumul de factori plachetari şi plasmatici, cu creşterea concentraţiei sanguine a produşilor de degradare, în special a celor rezultaţi prin degradarea fibrinei şi fibrinogenului, toate aceste fenomene stînd la baza apariţiei diatezei hemoragice. Schematic, aceste fenomene pot fi conturate astfel (tabelul 65).

*Tabelul 65*

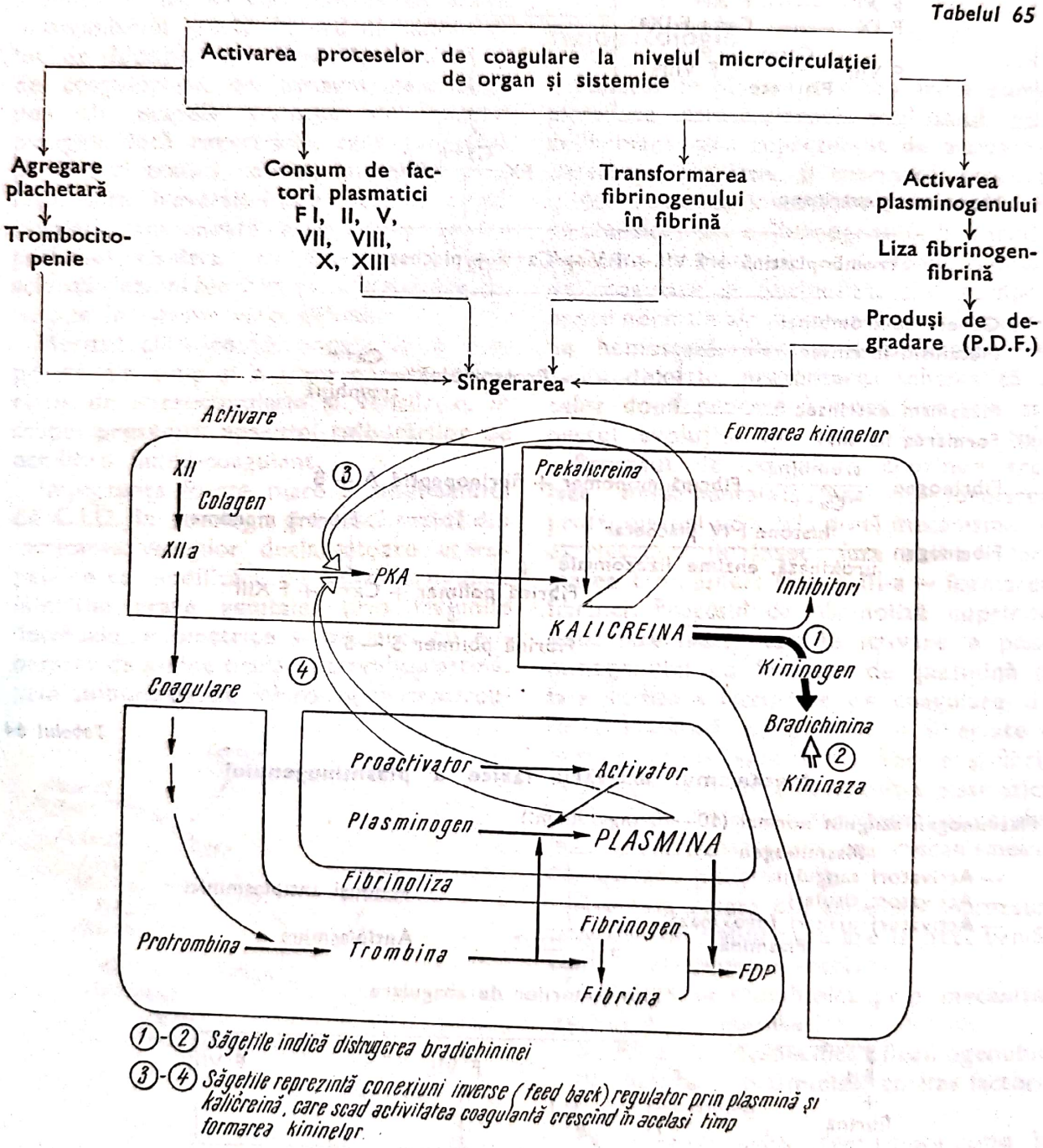
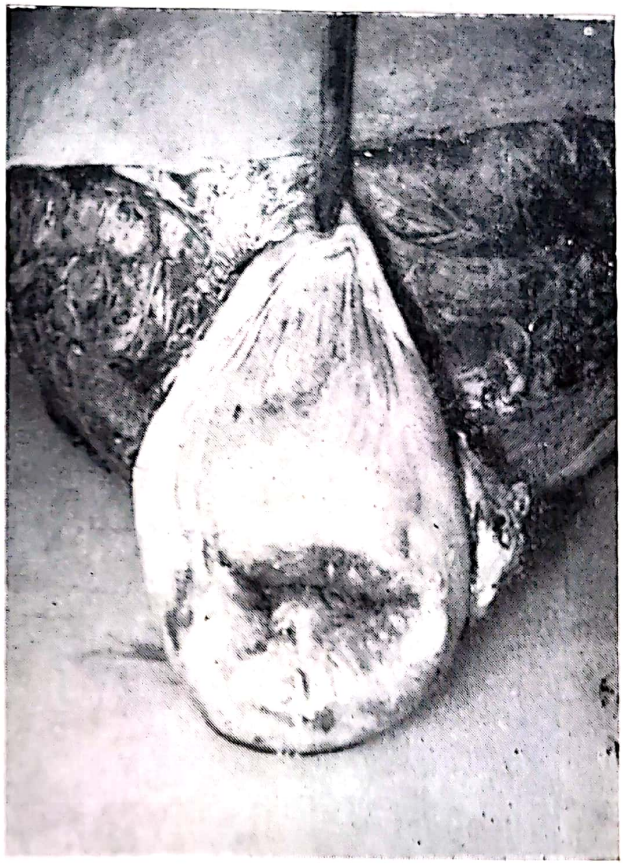



*Fig. 134.* — Căile de activare a enzimelor proteolitice plasmatice (după Colman R. V.). *PKA*-prekalicreină; *FDP*-produşi de degradare a fibrinei.

a



b

*Fig. 135 a.* — Erupţii peteşiale faciale şi nazale apărute pe fondul unei gangrene postabortum. Se observă gravitatea modificărilor de la nivelul piramidei nazale, datorită caracterului terminal al microcirculaţiei şi al patului osos subiacent.

*Fig. 135 b* — Modificări la nivelul colului uterin la acelaşi caz.

*Fig. 135 c* — Modificări la nivelul regiunii vulvo-perineale şi perianale.

Scanned with OKEN Scanner

*Fig. 135 d* — Modificări la nivelul șanțurilor interlabiale și comisurilor posterioare.

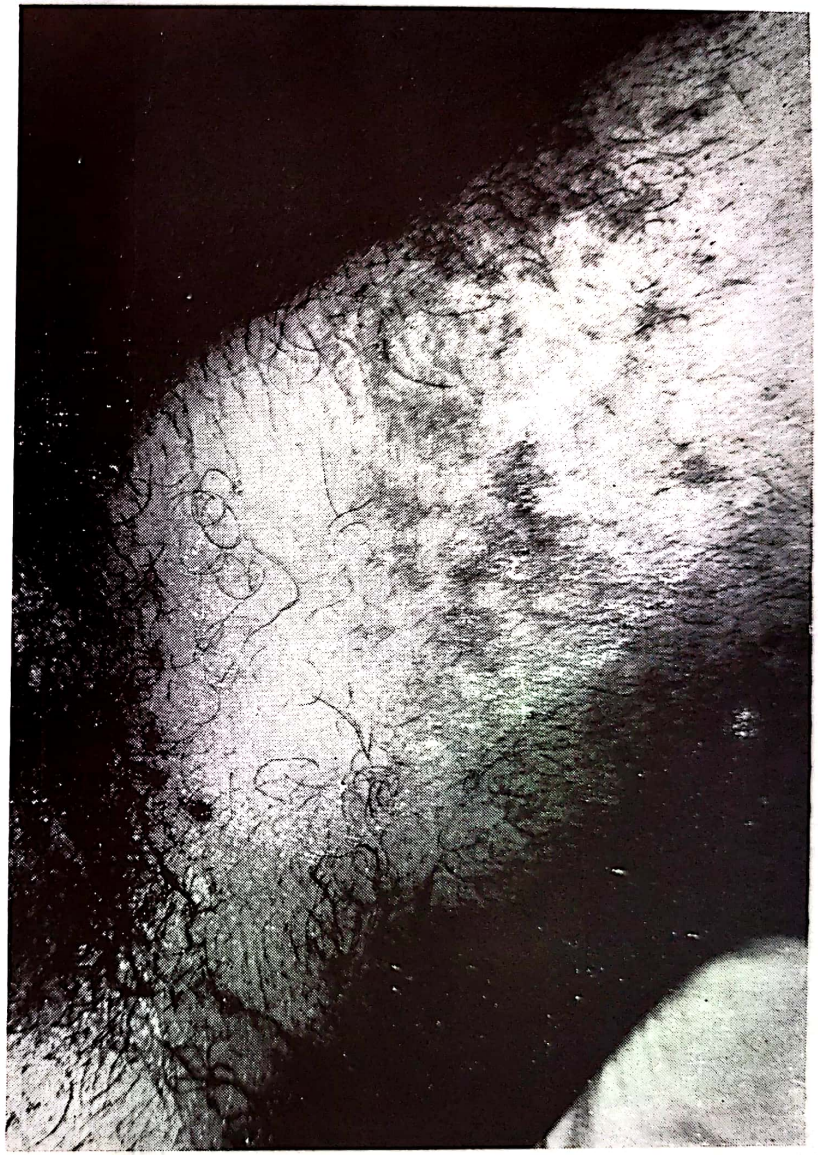


*Fig. 135 e* — Același caz. Modificări pe fața internă a coapsei.

Scanned with OKEN Scanner

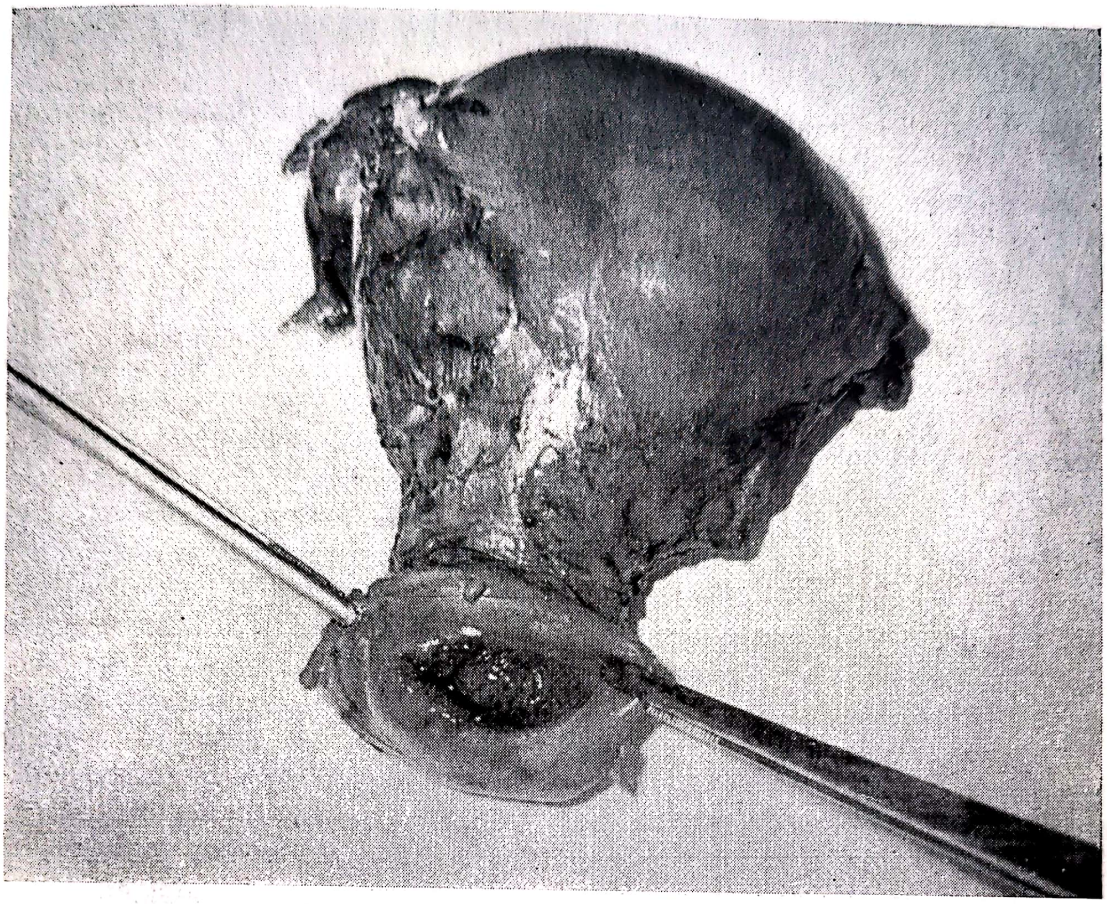


*Fig. 136.* — Modificări la nivelul colului și peretelui uterin într-un caz de C.I.D. post-abortum.

*Fig. 137 a* — Modificări uterine într-un caz de gangrenă postabortum cu C.I.D.

*Fig. 137 b* — Modificări uterine într-un caz de C.I.D. apărută pe fondul unei corioamniotite cu făt mort reținut; vîrsta gestațională 32 de săptămîni. →

Scanned with OKEN Scanner

Organismul caută să balanseze dezechilibrele fluido-coagulante de la nivelul microcirculației prin: modificări vasculo-hemodinamice; funcționalitate normală a sistemului reticulo-endotelial ce purifică torentul circulator de fibrină, produși de degradare, tromboplastină, paracoagulanți; funcționalitate normală hepatică, deoarece o serie de factori plasmatici activați, în special factorul X și factorul XII, sînt înlăturați din circulație de către ficat; funcționalitate corectă a sistemului fibrinolitic la nivelul microcirculației și la nivelul circulației sistemice; păstrarea irigației corecte teritoriale, cu asigurarea unor condiții de pH și metabolism adecvate.

În concluzie, reiese că asigurarea unei hemodinamici normale, cu combaterea stazei, a hipoxiei și dezechilibrelor din torentul sanguin, împreună cu evitarea traumatismelor și delabrărilor mari tisulare reprezintă măsurile profilactice fundamentale în combaterea sindromului de defibrinare.

Sindromul de defibrinare este frecvent întîlnit în patologia obstetricală, putînd apărea fie în cadrul unor tablouri clinice specifice, fie în cadrul unor tulburări complexe, nespecifice patologiei obstetricale.

Patologia obstetricală specifică asociată cu sindrom de defibrinare include:

1. Disgravidia de ultim trimestru.
2. Decolarea de placentă normal inserată, cu sau fără apoplexie.
3. Făt mort reținut, în special în trimestrele II—III, și cu retenție de peste 3 săptămîni de la deces.
4. Mola hidatiformă și corioepiteliomul.
5. Embolia amniotică.
6. Avortul septic și infecțiile severe puerperale cu șoc septic.

Patologia complexă nespecifică asociată cu sindrom de defibrinare întîlnită în practica obstetricală include:

1. Transfuzia de sînge incompatibil.
2. Stările de șoc septic, hemoragic, cardiogen.
3. Carcinomatoza.
4. Embolia pulmonară.
5. Chirurgia pelvică, cezariana cu miomectomie, histerectomia de hemostază.
6. Alergii medicamentoase.
7. Intervenții pe sfera genitală, chirurgicale sau obstetricale, asociate cu leziuni de arbore urinar, cu descărcare de urokinază și coagulopatie.

Prezentarea diferențiată a circumstanțelor etiologice soldate cu sindrom de defibrinare permite o evaluare mai atentă a diferitelor stări patologice, dînd posibilitatea instituirii unor măsuri profilactice și curative corecte (schema 134).

În practică, întîlnim deseori asocierea unor factori multipli, cum ar fi asocierea factorilor vasculo-microcirculatori, microbieni, endotoxinici și metabolici în șocul septic, sau diverse alte asociații de factori tromboplastici, cu tulburări de perfuzie tisulară și anoxie secundară, modificări complexe hemodinamice și de schimburi pulmonare în cadrul emboliei amniotice etc.

Factorii vasculari cuprind: alterări de endoteliu, alterări coloidosmotice, alterări de hemodinamică, alterări de echilibru coagulare-fibrinoliză.

## Clinica sindromului de defibrinare

Tabloul clinic al tulburărilor menționate poate îmbrăca forme evolutive diverse, mergînd de la forme acute severe, pînă la forme cronice. Se admite actualmente existența a trei forme clinice majore: acută, subacută, și cronică. Forma acută reprezintă tipul de coagulopatie cel mai frecvent întîlnit în practica obstetricală, în timp ce formele subacute și cronice se întîlnesc mai ales în disgravidia din trimestrul III, fiind responsabile de tulburările determinate la nivelul microcirculației sistemice, în special renale.

Simptomul dominant cu care este confruntat practicianul este reprezentat de sîngerarea de intensitate variabilă, ce

Scanned with OKEN Scanner

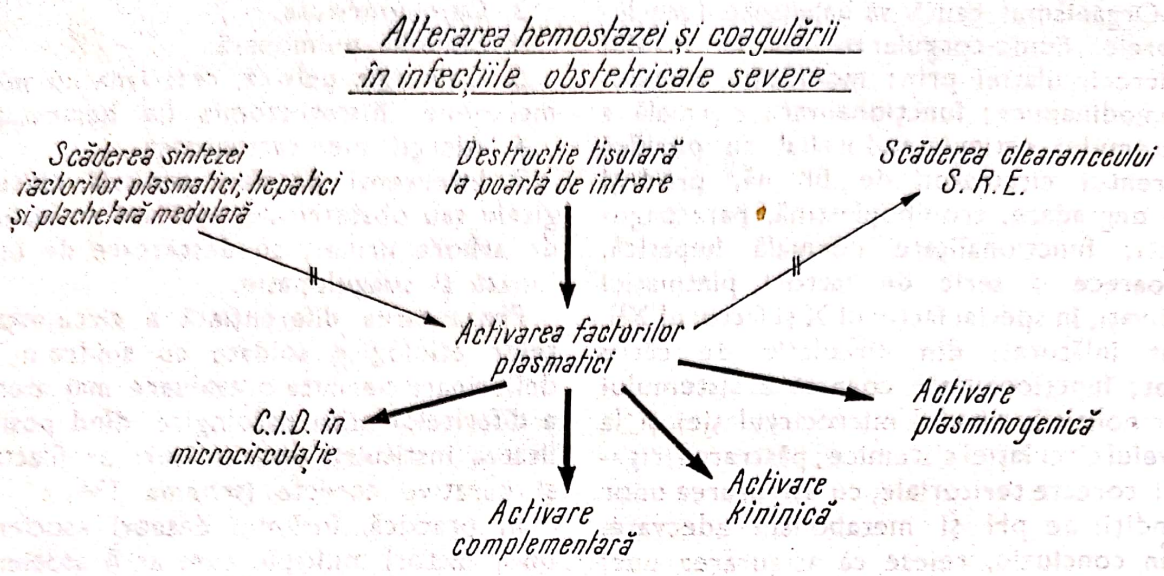



*Fig. 138.* — Alterarea hemostazei și a coagulării în infecțiile obstetricale severe.

afectează tegumentele, mucoasele, locurile de puncție venoasă, dar mai ales sfera genitală. Sîngerarea genitală reprezintă semnul cel mai dramatic și care, în multe cazuri, ridică probleme delicate de diagnostic diferențial și terapeutic, în special atunci cînd există incertitudine de vacuitate uterină, și lipsa soluțiilor de continuitate de bazală endocervico-segmentară.

Uterul și rinichiul reprezintă cele două organe de elecție afectate de sindromul de defibrinare în practica obstetricală. Ceea ce trebuie subliniat în cadrul acestei patologii este importanța primordială a leziunilor utero-trofoblastico-amniotice, care constituie aproape totdeauna punctul de declanșare a tuturor mecanismelor patogene. În majoritatea cazurilor, procesul apare la nivelul uterului, cu extensie și gravitate variabilă, în funcție de mecanismele de compensare, măsurile terapeutice locale și generale (fig. 136). În practică, se întîlnesc, deseori, cazuri cînd în apoplexia utero-placentară, gangrena uterină, apar frecvent microtrombi în vasele utero-pelvice, deși modificările fluido-coagulante sistemice sînt minime, mai ales atunci cînd diagnosticul și acțiunea terapeutică au fost precoce (fig. 137 a și b). Lipsa frecventă a trombozelor la nivelul vaselor diferitelor organe, în special rinichi și uter, pe piesele de necropsie, se datorește lizei cheagului de plasmină adsorbită de acesta și prin catabolismul fibrinogenului, care are la bază o enzimă asemănătoare plasminei, înglobată într-o $\alpha_2$-macroglobulină rezistentă la toate antiplasminele Trassylol, Soidin, EACA.

*Manifestările cutanate în cadrul sindromului de coagulare intravasculară diseminată (CID)*

Sindromul de coagulare intravasculară diseminată are expresie cutanată în aproximativ 80% din cazuri. Formele anatomoclinice ale manifestărilor cutane sînt multiple.

Erupțiile purpurice și peteșiale sînt cele mai frecvente, în timp ce purpura infiltrativă, bulele hemoragice, gangrena hemoragică și acrocianoza sînt mult mai puțin frecvente. S-a demonstrat, prin biopsii, că aceste leziuni tegumentare aparțin CID-ului, obiectivîndu-se prezența de trombi fibrinoși în capilarele tegumentelor. Celelalte leziuni întîlnite în CID, hematoa-

mele subcutanate și sîngerarea la locul punctiei venoase sînt mărturia fibrinolizei secundare. Leziunile tegumentare din CID au fost sistematizate de Hain și colab. în 1970 și completate cu studiul acrocianozei de Roboy și colab., în 1973, fiind caracterizate prin cianoza degetelor, nasului, urechilor. Leziunile devin purpurice, de culoare gri-metalică, evoluînd spre fenomene de necroză a respectivelor extremități (fig. 136 a, b, c, d, e).

Acrocianoza și celelalte leziuni tegumentare din CID nu sînt manifestări specifice, ele se mai întîlnesc în septicemii, endocardite lente, șoc septic, infecții virale, embolia amniotică etc.

Examenul anatomopatologic arată următoarele leziuni: trombi fibrinoși, hiperplazie endotelială cu obstrucție vasculară.

Leziunile de acrocianoză sînt bine delimitate și afectează, de obicei, fața palmară a unghiei, patul unghial, baza nasului. Modificările cele mai pregnante se întîlnesc la nivelul degetelor și nasului avînd un aspect cianotic-gri-negricios, mai intense la nivelul patului unghial și bazei nasului, evoluînd spre necroză hemoragică. Cu toată gravitatea tulburărilor de la nivelul extremităților, frecvent asistăm la o limitare lezională la mîini, nas și foarte puțin la antebraț și picioare. Leziunile sînt nedureroase și se deosebesc prin aspect, topografie, modificări anatomopatologice de nodulii Osler. O altă caracteristică constă în păstrarea circulației arteriale în ciuda fenomenelor capilaro-venoase.

Purpura *fulminans* descrisă de Henoch, care reprezintă o complicație frecventă în meningita meningococică a nou-născutului și copilului, poate fi întîlnită în infecțiile severe septicemice și în șocul infecțios la adult. Manifestările cutanate din acest sindrom îmbracă forma erupțiilor purpurice, confluente, ce evoluează spre necroză în cadrul tabloului de șoc septic.

Prezentarea distribuției topografice a leziunilor și a configurației acestora, descrisă pe 36 de cazuri de Roboy permite formarea unei imagini orientative asupra leziunilor tegumentare în CID. Acestea pot apărea sub formă de:

— peteșii, în 58% din cazuri;
— purpură infiltrativă în 19% din cazuri;
— bule hemoragice, în 19% din cazuri;
— purpură *fulminans*, în 5,5% din cazuri;
— acrocianoză în 11% din cazuri.

În cadrul modificărilor cutanate care apar în CID, două leziuni ridică probleme dificile de interpretare etio-patogenică. Acestea sînt:

1) gangrena în placarde unice sau multiple, în etiologia căreia, pe lîngă tulburările de echilibru fluido-coagulant, un rol important îl joacă fenomenele imunoalergice de tip Sanarelli-Schwartzman;

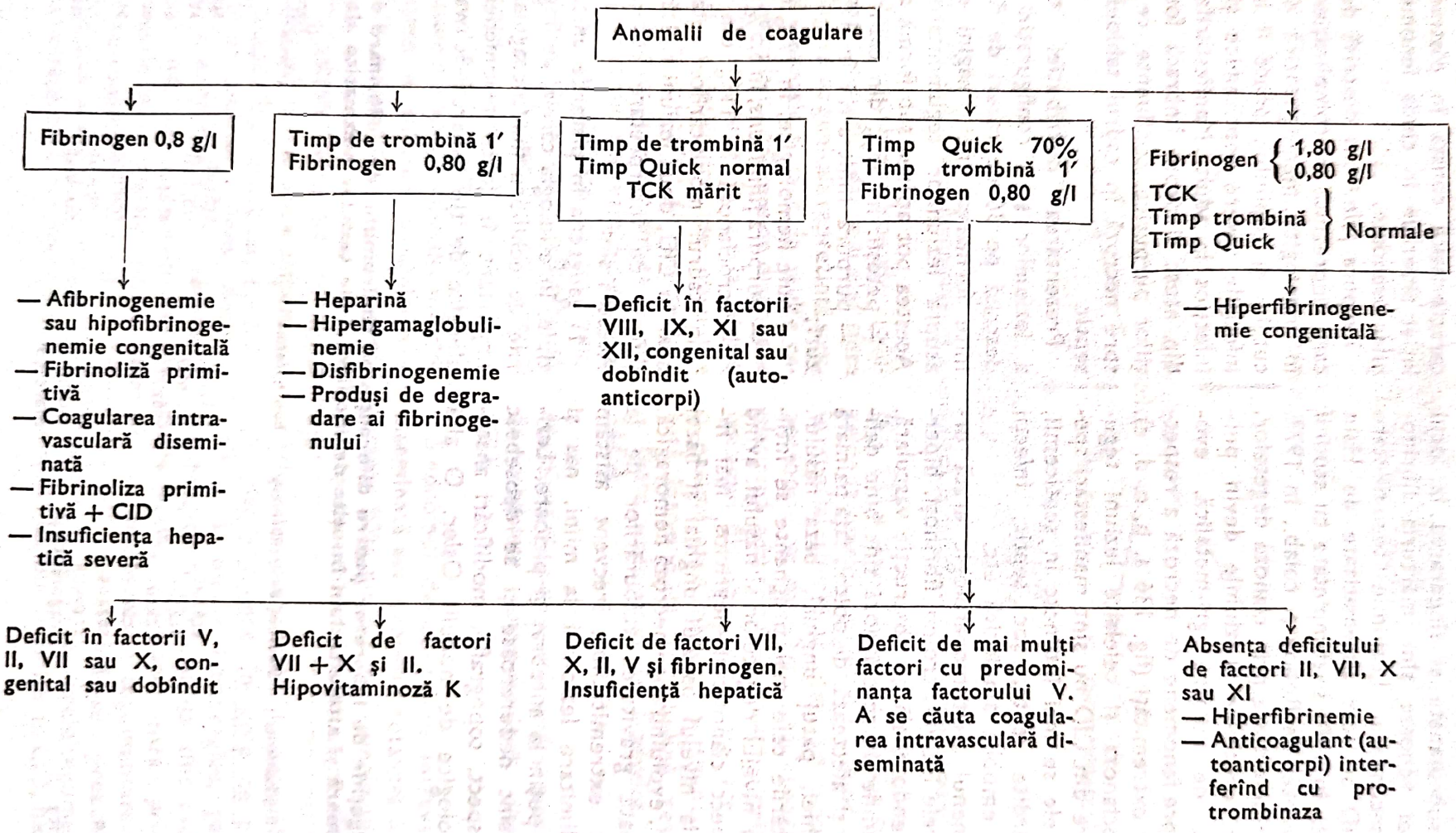
*Tabelul 66*

**Investigațiile de laborator pentru diferențierea sindromului de defibrinare de fibrinoliza primară și alte afecțiuni însoțite de modificări ale testelor plasmatice ale coagulării**

| Factorii plasmatici | Sindrom de defibrinare | Boli hepatice | Fibrinoliză | Transfuzii, supraîncărcare volemică |
|---|---|---|---|---|
| F I | scăzut | scăzut | scăzut | scăzut |
| F II | scăzut | normal | normal | scăzut |
| F V | scăzut | scăzut | scăzut | scăzut |
| F VIII | scăzut | normal | scăzut | scăzut |
| Plachete | scăzut | normal | normal | scăzut |
| PDF | crescut | crescut | crescut | normal |
| Eritrocite | fragmentate | modificări marcate | normal | normal |

Scanned with OKEN Scanner

*Tabelul 67*


Anomalii de coagulare
Fibrinogen 0,8 g/l
— Afibrinogenemie sau hipofibrinogenemie congenitală
— Fibrinoliză primitivă
— Coagularea intravasculară diseminată
— Fibrinoliza primitivă + CID
— Insuficiența hepatică severă
Deficit în factorii V, II, VII sau X, congenital sau dobîndit
Timp de trombină 1′
Fibrinogen 0,80 g/l
— Heparină
— Hipergamaglobulinemie
— Disfibrinogenemie
— Produși de degradare ai fibrinogenului
Deficit de factori VII + X și II. Hipovitaminoză K
Timp de trombină 1′
Timp Quick normal
TCK mărit
— Deficit în factorii VIII, IX, XI sau XII, congenital sau dobîndit (autoanticorpi)
Deficit de factori VII, X, II, V și fibrinogen. Insuficiență hepatică
Timp Quick 70%
Timp trombină 1′
Fibrinogen 0,80 g/l
Deficit de mai mulți factori cu predominanța factorului V. A se căuta coagularea intravasculară diseminată
Fibrinogen { 1,80 g/l / 0,80 g/l
TCK
Timp trombină
Timp Quick } Normale
— Hiperfibrinogenemie congenitală
Absența deficitului de factori II, VII, X sau XI
— Hiperfibrinemie
— Anticoagulant (autoanticorpi) interferînd cu protrombinaza

2) necroza acută digitală, în care leziunile necrotice ale ultimelor falange premerg apariția manifestărilor purpurice regionale și sistemice. În acest cadru se discută formele supraacute de CID locale, cu participare severă imuno-alergică ce alterează profund morfo-fiziologia tisulară.

Diagnosticul de laborator presupune coroborarea unor investigații care, pentru facilitarea interpretării, pot fi grupate astfel (tabelele 66, 67):

a) *Teste de depistare:* timpul de coagulare, liza cheagului, numărul de trombocite, concentrația fibrinogenului, timpul de protrombină, timpul de activare parțială a tromboplasminei și, uneori, testul plasmă-protamin-paracoagulare (3 P).

b) *Teste de confirmare:*

— cercetarea fracțiunilor antigenic înrudite fibrinogenului prin precipitare, imunodifuziune, hemaglutino-inhibiția eritrocitelor tanate de oaie (H.A.I.E.T.);

— timpul de liză a euglobulinelor.

Testul paracoagulării plasmei protaminate detectează fibrinomonomerii în concentrații mai mici de 10 μg/ml. Termenul de paracoagulare derivă de la precipitarea monomerilor de fibrină, determinată de scăderi termice, scăderi de pH, etanol, sulfat de protamină. Testul este foarte sensibil și are mare rol în depistarea precoce a tulburărilor de echilibru fluido-coagulant în toate stările ce predispun la tromboză sau coagulare intravasculară difuză.

Testul 3 P și testul H.A.I.E.T. sînt teste specifice care pot da rezultate fals pozitive în sarcină, terapia contraceptivă, boli hepatice, renale, embolii pulmonare, tromboze etc.

Diagnosticul de laborator al sindromului de defibrinare presupune îmbinarea armonioasă a determinărilor cantitative cu cele calitative și cercetarea precoce a testului de liză a euglobulinelor, care este considerat crescut cînd este mai mic de două ore și scăzut cînd este mai mare de 24 de ore, determinarea fracțiunilor antigenice înrudite, care sînt considerate crescute peste valori de 5,6 μg/ml, testul 3 P și testul H.A.I.E.T. Corelarea acestor investigații permite profilaxia tulburărilor de coagulare în faza de patologie localizată de organ (tabelele 68, 69, 70).

*Tabelul 68*

Alungirea timpului de sîngerare

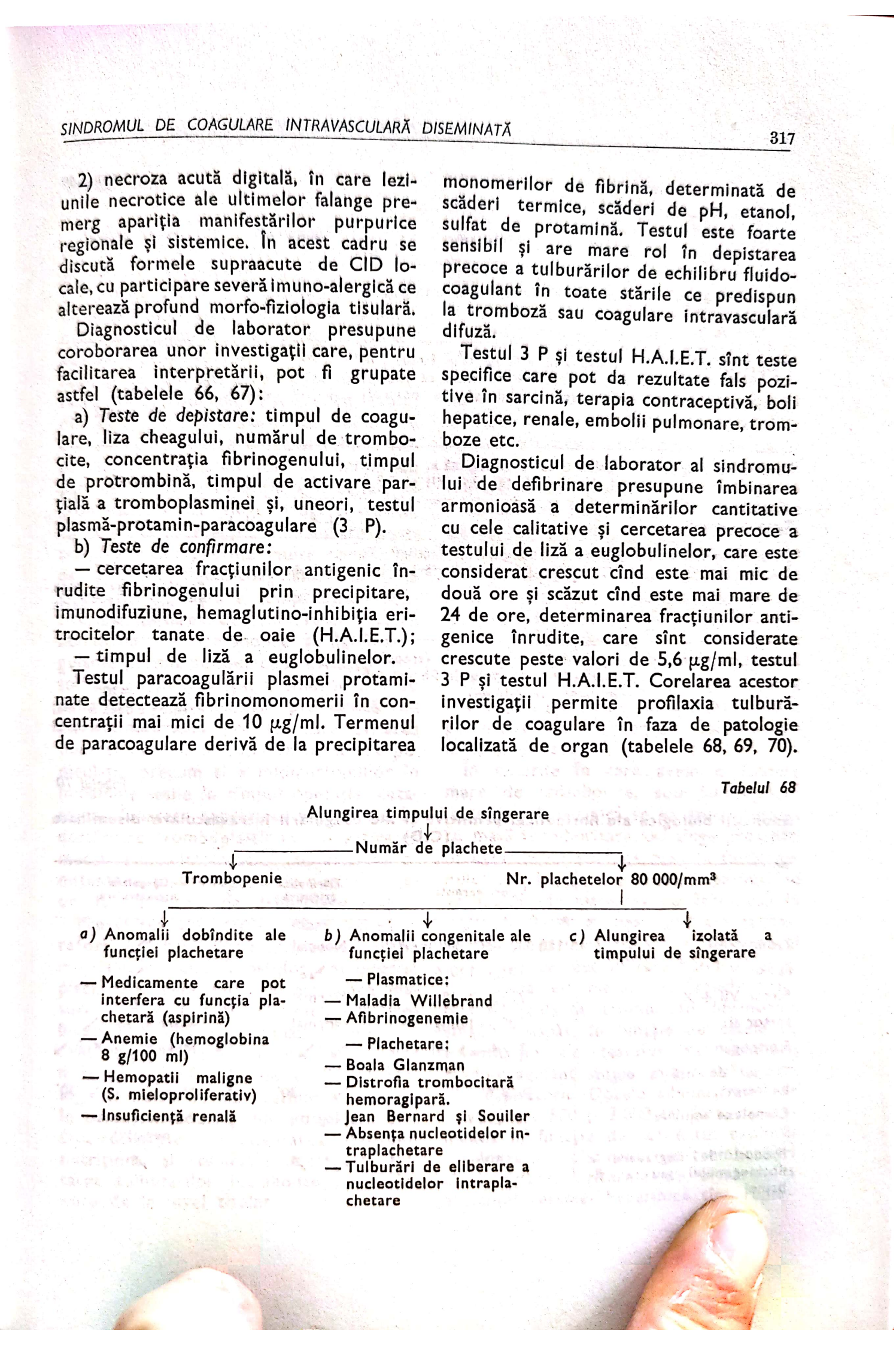
↓

Număr de plachete

↓ Trombopenie

↓ Nr. plachetelor 80 000/mm³

| *a)* Anomalii dobîndite ale funcției plachetare | *b)* Anomalii congenitale ale funcției plachetare | *c)* Alungirea izolată a timpului de sîngerare |
|---|---|---|
| — Medicamente care pot interfera cu funcția plachetară (aspirină) | — Plasmatice: | |
| — Anemie (hemoglobina 8 g/100 ml) | — Maladia Willebrand | |
| — Hemopatii maligne (S. mieloproliferativ) | — Afibrinogenemie | |
| — Insuficiență renală | — Plachetare: | |
| | — Boala Glanzman | |
| | — Distrofia trombocitară hemoragipară. Jean Bernard și Souiler | |
| | — Absența nucleotidelor intraplachetare | |
| | — Tulburări de eliberare a nucleotidelor intraplachetare | |



*Tabelul 69*

| | Explorează | Sensibilitatea | | Valori normale |
|---|---|---|---|---|
| Timpul de sîngerare<br>Tehnica Buke<br>Tehnica Ivy | În special funcția plachetară | +<br>+++ | +<br>+++ | 5'<br>11' |
| Timpul Quick | Calea zisă « exogenă », factorii II, V, VII, X (cu condiția ca timpul de protrombină să fie normal) | +++ | +++ | 70%<br>(în raport cu martorii) |
| Timpul de coagulare | Calea zisă « endogenă », factorii II, V, X, VII, IX, XI, XII și F 3 P | + | + | 6'—10' |
| Timpul Howell | | ++ | ++ | 2'—3' |
| Timpul cephaline-kaolin (TCK) | Calea « endogenă », factorii II, V, X, VIII, IX, XI, XII (fără F 3 P) | +++ | +++ | 40"—50"<br>Patologic dacă este 7" mai mult decît martorul |
| Timpul de trombină | Faza finală a coagulării (transformarea fibrinogenului în fibrină sub influența trombinei) | | | 15"—20"<br>Patologic dacă 5" mai mult decît martorul |

*Tabelul 70*

**Anomalii biologice ale fibrinolizei primitive și ale coagulării intravasculare diseminate (CID)**

| | Valori normale | Fibrinoliza primitivă | Coagulare intravasculară |
|---|---|---|---|
| Trombocite | 150 000—500 000/mm³ | Normal | ↘ |
| Factor V | 70%—120% | ↘ | ↘ |
| Factor VII + X | 70%—120% | Normal | ↘ |
| Factor II | 70%—120% | Normal | Normal sau ↘ |
| Fibrinogen | 2 g/l — 5 g/l | ↘ ↘ | Normal sau ↗ sau ↘ |
| Timpul de liză a euglobulinelor | ⩾ 3 h | ↘ < 30' | Normal sau > 30' |
| Complexe solubile | Negativ | Negativ | Pozitiv (uneori negativ) |
| Produși de degradare a fibrinogenului sau a fibrinei | ⩽ 10/ml | ↗ ↗ | ↗ |

## Tratament

Tratamentul sindromului de defibrinare cuprinde: măsuri terapeutice profilactice și măsuri terapeutice curative.

Măsurile profilactice constau în prevenirea și combaterea tulburărilor hemodinamice, asigurarea unei perfuzii tisulare adecvate prin reechilibrări volemice precoce și cu cantități corespunzătoare, evitarea delabrărilor mari tisulare, ce rezultă din intervenții traumatizante neindicate din punct de vedere tactic și tehnic. Reechilibrarea hematologică, în funcție de parametrii de investigație eritrocitară și trombocitară cu sînge izogrup izo-Rh, cu combaterea reacțiilor secundare post-transfuzionale, previne multe complicații de echilibru fluido-coagulant. Profilaxia și terapia adecvată a complicațiilor septice, cu evitarea dezechilibrelor majore hemodinamice, metabolice și fluido-coagulante permit de asemenea evitarea multor cazuri de apariție a sindromului de defibrinare. O măsură profilactică de mare importanță practică este evitarea miomectomiilor multiple în mioamele pediculate, precum și a miomectomiilor în mioamele sesile în timpul operației cezariene, deoarece reprezintă surse mari de descărcare tromboplastinică, cu activarea mecanismului intrinsec și activarea concomitentă a plasminogenului, ducînd deseori la sindroame de defibrinare severe.

Prevenirea sîngerărilor mari intraoperatorii, a delabrărilor mari tisulare endometriale, în special în patologia de inserție placentară, reprezintă de asemenea măsuri de mare importanță practică în profilaxia tulburărilor fiuido-coagulante.

În concluzie, măsurile profilactice vor fi stabilite în funcție de echilibrul biologic al bolnavei, ele căutînd să mențină în parametri adecvați funcționalitatea microcirculatorie, cu asigurarea aportului nutrițional și respirator adecvat și evitarea tulburărilor metabolice și biochimice de la nivel tisular.

**Tratamentul curativ.** Dacă măsurile terapeutice generale, menite să asigure menținerea echilibrului sistemic hemodinamic, respirator, fluido-coagulant etc. sînt bine conturate, în schimb, problema indicației terapiei heparinice în sindroamele de defibrinare suscită numeroase dezbateri, deoarece rezultatele sînt foarte variate în funcție de indicație, momentul introducerii, doză, terapie adjuvantă. Terapia heparinică în contextul cercetărilor moderne de fiziopatologie apare mai ales ca o terapie profilactică, indicată în cazurile cu distrucții mari tisulare, dezechilibre hemodinamice, șoc, acidoză.

Haradaway, în 1974, susține că administrarea de heparină în sindromul de defibrinare deja instalat este periculoasă și incertă, deoarece tulburările de microcirculație apărute și modificările de pH la nivel tisular împiedică acțiunea farmacologică a heparinei.

Ca principii generale, terapia heparinică trebuie instituită și monitorizată diferențiat, în funcție de contextul clinic, parametrii de investigație fluido-coagulantă și metabolică.

În cazurile în care avem o scădere mare de trombocite, sub 50 000/mm³, la terapia heparinică se va asocia terapia cu masă trombocitară sau sînge proaspăt. În cazurile cu scădere mare a fibrinogenului sub 1 g%, la perfuzia heparinică se va asocia administrarea de fibrinogen în doze de 2—6 g. Așa cum am schițat, terapia heparinică va fi un adjuvant al măsurilor de reechilibrare sistemică și va fi asociată cu măsuri de reechilibrare fluido-coagulantă, trombocite, fibrinogen, sînge proaspăt, în funcție de datele de investigație ale testelor de echilibru fluido-coagulant și ale monitorizării cardio-respiratorii. Dozele administrate vor oscila între 500 și 2 000 U.I./oră, de asemenea în funcție de contextul explorării factorilor plasmatici și trombocitari ai coagulării. Criteriile de urmărire a eficienței terapiei heparinice sînt repre-

Scanned with OKEN Scanner

zentate de revenirea la normal a testelor plasmatice ale coagulării, a timpului parțial de tromboplastină, a timpului complexului protrombinic, a timpului plasmei recalcifiate, a concentrației fibrinogenului peste 2 g%. Urmărirea evoluției numerice a trombocitelor este un test mai puțin fidel, deoarece revenirea la normal se face în decurs de 5—6 zile, spre deosebire de testele menționate, unde revenirea la normal se realizează de la cîteva ore pînă la 48 de ore. Ritmul de efectuare a investigațiilor plasmatice ale coagulării variază între 4 și 24 de ore. În plină coagulopatie, investigațiile vor fi făcute din 4 în 4 ore, iar în cazurile severe monitorizarea va fi orară, pînă la stabilirea unui echilibru adecvat.

În concluzie, sindroamele de defibrinare reprezintă stări patologice intermediare și apar ca o complicație a diverselor entități obstetricale sau complexe ce beneficiază de o terapie profilactică diferențiată. Terapia curativă presupune cunoștințe ample de fiziopatologie, clinică, cu posibilități de explorare complexă paraclinică, hemodinamică, metabolică, fluido-coagulantă, precum și o colaborare armonioasă între obstetrician, anestezist-reanimator și medicul de laborator.

Scanned with OKEN Scanner

# 7. Infecțiile cu poartă de intrare extragenitală

## 1. Infecțiile urinare în cursul sarcinii și lăuziei

Conceptul cu privire la infecția pielo-renală, atît în cursul sarcinii, cît și în afara acesteia a fost conturat odată cu lucrările lui Kass, Kincaid Smith și Hodson.

Actualmente nu putem stabili o corelație directă între infecția căilor urinare și a parenchimului renal cu leziunile morfopatologice și gradul de alterare a fiziologiei renale.

Diagnosticul radiologic al pielonefritei cronice atrofice nu este în concordanță cu modificările histopatologice care arată atît pe piesele de biopsie, cît și pe cele de microscopie electronică modificări de aspect inflamator cronic.

În infecțiile acute chiar în cazul în care rinichiul devarsă milioane de germeni prin fiecare ureter, cel mai adesea nu găsim o corespondență urografică sau morfopatologică justificatoare a grefei septice.

În rinichiul sclero-atrofic, investigația bacteriologică este frecvent negativă, cel mai adesea această entitate patologică apărînd ca o supriză radiologică sau clinică. Dacă corelațiile dintre procesul infecțios și modificările morfopatologice renale suscită încă mari discuții, în schimb, trepiedul simptomatic: reflux vezico-ureteral—infecție—leziune morfologică, pare să capete o viabilitate din ce în ce mai mare. Bolnavii cu reflux vezico-ureteral gr. III, prezentînd pielonefrită cronică atrofică, au în același timp o implantare, topografie și morfologie total modificate ale orificiilor ureterale.

**Corelația bacteriurie — pielonefrită gravidică.** Manifestări simptomatice ale unei infecții urinare se întîlnesc la multe femei, dar numai o mică parte din ele dezvoltă infecții recurente, iar dintre acestea foarte puține prezintă modificării radiologice și anatomopatologice.

La femeile gravide cu bacteriurie asimptomatică întîlnim, într-o mare parte din cazuri, modificări radiologice la nivel pielo-reno-uretero-vezical.

După Kincaid Smith la orice femeie cu piurie persistentă după tratament antibiotic, trebuie investigate modificările morfopatologice, congenitale, pielo-renale.

În cazul infecțiilor urinare recurente asociate sarcinii, ce determină, prin evoluția în timp, pielonefrite cronice atrofice cu urini sterile, Fairley și Butler, în 1971, au arătat că folosirea unor metode de

Scanned with OKEN Scanner

investigație complementare poate evidenția, deseori, o patologie infecțioasă ocultă. Kincaid Smith și Fairley, în 1971, arată că procesul de interferență patologică între infecțiile urinare, fenomenele imunobiologice, leziunile parenchimale și reacția plastică regenerativă renală este foarte complex, mai ales în infecțiile pielonefritice cronice.

**Frecvență.** Pielonefrita gravidică acută sau recidivantă reprezintă cauza a numeroase complicații obstetricale materne și fetale. Friedberg și Harris susțin că infecțiile pielonefritice reprezintă una din cauzele frecvente în etiologia insuficiențelor renale cronice și ale hipertensiunii arteriale renale. Infecția urinară evidențiată de sarcină sau apărută în cursul sarcinii stă la baza multor complicații obstetricale, între care menționăm avortul spontan din trim. I și II, nașterea prematură, gestoza de trim. III, insuficiența renală, puseurile febrile infecțioase pielo-renale, infecțiile postoperatorii etc. Importanța practică, în cadrul asistenței obstetricale, a infecției urinare asociată sarcinii este reflectată prin creșterea de 1,5—3 ori a patologiei de infertilitate și cu 50—150% a indicilor de morbiditate și mortalitate perinatală, precum și a complicațiilor infecțioase din sarcină și lăuzie.

Frecvența reală a asocierii pielonefritei cu sarcina este foarte greu de făcut, dat fiind evoluția atipică, terapia aplicată, explorarea incompletă a patologiei febrile asociată cu sarcina, interferența cu alte stări patologice.

Datele publicate în literatură arată că 5—10% din femeile gravide prezintă bacteriurie asimptomatică, în cadrul investigațiilor epidemiologice ce au la bază criteriul preconizat de Kass. Repetarea investigației bacteriologice după cateterisme vezicale arată o creștere a frecvenței la 27%. Cunoscut fiind faptul că 50—60% din pielonefritele cronice pot prezenta o evoluție apiretică, reiese valoarea scăzută practică a patologiei febrile. 40% din bacteriuriile asimptomatice pot da naștere unei pielonefrite acute sau unui puseu acut în cadrul infecției pielorenale cronice.

**Etio-patogenie.** Pornind de la principiile formulate între 1955 și 1957 de Kass, Dodds și confirmate de Samford, vom înțelege particularitățile etio-patogenice și criteriile de încadrare a infecției urinare asociate sarcinii:

1) urina, în mod normal sterilă, este un foarte bun mediu de cultură pentru majoritatea germenilor microbieni; contaminarea ascendentă sau descendentă determină multiplicarea numărului de germeni cam de 10 ori pe oră;

2) datorită condițiilor favorabile oferite de mediul urinar germenilor gramnegativi și lipsei de adaptare la aceste condiții a germenilor grampozitivi primii vor sta, cel mai adesea, la baza proceselor infecțioase urinare;

3) după golirea vezicală prin micțiune, o mică cantitate de urină acoperă pereții interiori ai vezicii ce pot conține în cazul unui proces infecțios pînă la $10^8$ germeni gramnegativi pe minut;

4) microbii saprofiți din treimea externă a uretrei contaminează urina prelevată pentru investigații bacteriologice dar conținutul cantitativ este mic. Această observație arată că indiferent de modul de pregătire ureterală pentru prelevare, există posibilitatea contaminării în timpul prelevării prin flora treimii externe, ce nu poate fi înlăturată;

5) pH-ul urinar și conținutul în substanțe organice pot influența numărul de germeni de contaminare precum și dezvoltarea acestora pe mediul de cultură;

6) în caz de obstrucții ureterale pe rinichi exclus funcțional prin procese de pionefroză, contaminarea și evoluția procesului nu pot fi obiectivate urinar prin lipsa de drenaj endovezical.

7. Investigația bacteriologică făcută pe mostre prelevate prin puncție vezicală suprasimfizară arată, de asemenea, frec-

Scanned with OKEN Scanner

vent, prezența unei mici cantități de germeni.

Aceste date corelate cu diferite tehnici de prelevare și investigația bacteriologică urinară stau la baza conceptului ce tinde să se încetățenească în literatură, privind prezența unei cantități mici de germeni bacterieni în urină, cel puțin la nivel vezical, care ar proveni din turbulența micțională sau din aspirația transuretrală atunci cînd prelevarea a fost făcută prin puncție suprasimfizară.

Aspectele menționate pot fi completate cu datele de bacteriologie cantitativă, rezultate din cercetările *princeps* ale lui Kass și completate cu confirmările diferiților cercetători din lume, care arată următoarele aspecte:

1) diagnosticul clinic de pielonefrită presupune prezența a minimum $10^5$ germeni bacterieni/ml urină. Această cantitate poate determina apariția manifestărilor simptomatice specifice infecției urinare cum ar fi: febra, durerea lombară, disuria, piuria și celelalte manifestări. Prezența în cursul sarcinii a fenomenelor dureroase vezicale ca: tenesme, disurie, micțiuni frecvente, dureri lombare se asociază numai în aproximativ 50% cu o bacteriurie peste $10^5$, în restul cazurilor geneza manifestărilor ține de factori vasculo-hormonali, traumatici sau infecții vulvo-vaginale, candidozice, tricomonazice etc.;

2) interpretarea patologiei vezico-uretero-renale de tip infecțios sau simptomatic în cazurile cu bacteriurie cantitativă între $10^3$—$10^5$ germeni/ml presupune cercetarea eșalonată dinamică pe mai multe mostre, prelevate la intervale de cîteva zile; dacă numărul germenilor crește de la $10^3$ la $10^5$/ml, menținîndu-se în cel puțin două mostre, manifestările patologice vor fi atribuite infecției urinare și se va proceda în consecință;

3) investigarea bacteriologică cantitativă în cazul unei contaminări de $10^3$—$10^4$ germeni/ml va fi asociată cu cercetarea lor pe lamă colorată gram, pentru că deseori aceștia provin din suprainfectare cu flora ureterală, lucru evidențiat de prezența enterococilor, stafilococilor și chiar a germenilor gramnegativi. Prezența germenilor grampozitivi atestă cert suprainfecția, lipsa lor, cu apariția numai a germenilor gramnegativi, pune probleme de interpretare, cu repetarea probelor eventual prin folosirea punctiei suprasimfizare. Bacteriologia mixtă va fi interpretată cu precauție la femeile cu infecții urinare repetate, la care poate fi luată în discuție posibilitatea contaminării prin cateter;

4) prezența unei cantități de peste $10^5$ germeni gramnegativi/ml la bolnavele cu cateterizări sau explorări endovezicale poate ține deseori de contaminarea prin cateter;

5) interpretarea corectă a rezultatelor obținute prin testul Kass presupune prezența, în minimum două mostre, a unei concentrații de peste $10^5$ germeni la o femeie cu manifestări simptomatice urinare asociate sau nu cu răspuns infecțios sistemic, la care nu pot fi incriminate manoperele endo-uretrovezicale.

Valabilitatea rezultatelor și corelația clinico-bacteriologică sînt de aproximativ 92—95% atunci cînd în cele două mostre prelevate, în condiții corespunzătoare, conform indicațiilor lui Kass, se constată peste $10^5$ germeni/ml. Condițiile de prelevare vor consta în igienizarea și antiseptizarea regiunii genito-uretrale, uscarea acestei regiuni, îndepărtarea labiilor mari cu ajutorul a două comprese sterile fixate pe policele și arătătorul unei mîini, lăsarea primei părți a jetului să curgă jos și prelevarea probei din mijlocul jetului cu însămînțarea imediată, iar dacă aceasta nu este posibil proba va fi păstrată la frigider, la o temperatură de 4—6°C.

Factorii ce condiționează apariția pielonefritei și infecțiilor urinare în cursul sarcinii constau în:

— compresia exercitată de uterul gravid;

Scanned with OKEN Scanner

— staza urinară prin creșterea spațiului mort;
— dilatația tonogenă a ureterelor;
— modificările proteice și hematologice gravidice;
— modificările imunoreactive;
— hipertonia și hipercontractilitatea detrusorului vezical;
— modificările biochimiei urinare (glicozurie, alcaloză, albuminurie);
— modificările microcirculatorii și de fiziologie vasculo-tisulară, uretero-vezicală induse de starea de graviditate.

Infecția urinară pare a se realiza ascendent de la nivelul căilor urinare inferioare, fie ca urmare a modificărilor de turbulență a jetului, fie avînd la bază o patologie morfo-funcțională congenitală sau dobîndită sau manopere instrumentale. Modalitatea hematogenă este rar întîlnită iar rolul infecției ascendente, periuretero-caliceale, cu punct de plecare țesutul conjunctiv retro- sau subperitoneal este încă neelucidat din punctul de vedere al frecvenței și individualității.

Investigația statistică a germenilor microbieni întîlniți în cadrul bacteriuriei asimptomatice sau a infecțiilor urinare manifeste din cursul sarcinii ne arată următoarea configurație (tabelul 71).

*Tagelul 71*

**Bacteriologia infecției urinare din sarcină**

| Germeni | Frecvență (%) |
|---|---|
| *E. coli* | 76 |
| *Klebsiella-Enterobacter* | 16 |
| *Proteus species* | 5 |
| *Pseudomonas* și alți germeni negativi | 1 |
| Stafilococ | 1 |
| *Streptococcus faecalis* | 1 |

**Semnificația clinică a bacteriuriei asimptomatice din sarcină.** Așa cum am menționat mai înainte, frecvența bacteriuriei asimptomatice în cursul sarcinii oscilează între 3 și 10%. Se cunoaște că din acestea, aproximativ 20% devin cazuri manifeste clinic, exteriorizate prin febră, disurie, dureri lombare și prezența unei cantități de peste $10^5$ germeni/ml. Semnificația practică a bacteriuriei asimptomatice este departe de a fi elucidată, de aceea considerăm că discutarea cîtorva aspecte va permite înțelegerea principiilor diagnostice și terapeutice.

Cercetări bacteriologice efectuate în decursul celor trei trimestre de sarcină au arătat o serie de aspecte cu importanță practică privind grafica evoluției bacteriuriilor asimptomatice, care rezumativ ar consta în exacerbare, cu tablou clinic manifest, în aproximativ 20% din cazuri, retrocedare, cu dispariția bacteriuriei, în 20—40% din cazuri, persistență, fără manifestări evolutive, în restul cazurilor. Aceste aspecte diferențiate ar fi legate de vîrstă, cunoscute fiind creșterea incidenței bacteriuriei asimptomatice, începînd cu vîrsta de 5 ani, și exacerbarea manifestărilor simptomatice apărute în cursul sarcinii și lăuziei. Mecanismele imunobiologice vulvo-vaginale și periuretrale, precum și morfo-fiziologia structurilor mucoase urinare ar explica diferențierea evolutivă, precum și frecvența diferită în decursul evoluției biologice și a diverselor stări fiziologice. Prezența în cadrul florei de colonizare normală uretro-vaginale a bacililor gramnegativi ar explica o mare parte din cazurile de contaminare ascendentă, asimptomatică sau simptomatică urinară. În practica obstetricală semnificația bacteriuriei asimptomatice pare a fi reprezentată mai ales de repercusiunile asupra evoluției sarcinii și dispensarizării gravidice.

Estimarea riscului infecțiilor urinare asimptomatice și simptomatice este greu de făcut statistic, dar se consideră că repercusiunile asupra evoluției sarcinii și morbidității materno-perinatale sînt demne de luat în considerație, dat fiind frecvența patologiei de infertilitate, a

Scanned with OKEN Scanner

prematurității și a asocierii cu diferite forme de infecție latentă sau manifestă corio-amniotică.

Amplificarea investigațiilor uretro-vezicale în ultimii ani conturează noi tablouri de fiziopatologie, care pînă acum 4—5 ani puneau mari probleme în interpretarea corectă a datelor de bacteriologie cantitativă. În același timp, studiile de bacteriologie vaginală și uretrală, în diverse etape de dezvoltare biologică a femeii, au elucidat rolul jucat de spectrul hormonal și de contaminarea sexuală nespecifică în apariția multor tablouri de bacteriurie asimptomatică, mai ales în cursul sarcinii. Aceste date fundamentează conceptul de particularitate de colonizare și de influențele exercitate de schimbarea acesteia, determinată de sexualitate, asupra mecanismelor de apărare imunologică de la nivelul aparatului uro-genital. Fundamentarea prin studii urodinamice și de electrofiziologie a sindromului uretral deschide noi perspective în interpretarea multor acuze urinare apărute în cursul gestației, înlăturînd astfel o serie de tratamente inutile și în multe cazuri chiar periculoase.

**Tratamentul profilactic.** Profilaxia fenomenelor urinare pune probleme dificile în fața practicianului, deoarece cadrul etiologic este foarte variat. Adoptarea unor măsuri adecvate presupune diferențierea infecțiilor vezicale de cele ureterale (situate la nivelul treimii anterioare).

Cercetările lui Lloyd Davies și Hinnman, din 1971, arată că în aproximativ o treime din infecțiile urinare recurente, factorii patologici sînt reprezentați de curenții de turbulență ureterală ce apar mai ales în patologia de calibru a acesteia, congenitală sau dobîndită, și în diskinezia uretro-vezicală. Colonizarea bacteriană cu floră polimorfă caracteristică zonei perimeatice și mecanismele de apărare de la poarta de intrare pot fi perturbate prin inflamații, tulburări de micțiune, tulburări de evacuare.

Tratamentul profilactic se va adresa atît mecanismelor de apărare cît și germenilor patogeni. Modificarea florei de colonizare și favorizarea mecanismelor de apărare uretro-vezicală pot fi influențate foarte mult de dietă, ce va conține cît mai puține glucide care, prin efectul acidifiant, favorizează apariția iritației chimice a mucoasei și suprainfectarea cu *E. coli*.

Un regim alimentar de cruțare va cuprinde:

— minimum de carbohidrați purificați;

— înlocuirea acestora cu vegetale cu conținut mare în celuloză;

— igienă perineală riguroasă;

— aplicarea locală de antiseptice ușoare de tip Betadin;

— completarea florei digestive, în caz de modificări, cu ajutorul bacililor lactici din iaurt;

— echipamentul de toaletă genitală trebuie întrebuințat numai pentru respectiva regiune și fiert destul de frecvent;

— toaleta locală prin spălare trebuie făcută amănunțit, cu extindere asupra întregii zone vulvo-vagino-perineale;

— corectitudinea toaletei este mult mai importantă decît frecvența cu care este practicată.

În cadrul măsurilor profilactice, un rol important îl ocupă evitarea sondajului și a manevrelor de explorare uretrovezicale.

Tratamentul curativ cuprinde măsuri de combatere a febrei și a fenomenelor simptomatice urinare și măsuri terapeutice antiinfecțioase, în concordanță cu datele investigației bacteriologice. Durata tratamentului va fi între 7 și 21 de zile. Verificarea rezultatelor va fi făcută prin uroculturi, prelevate la interval de 3—7 zile, minimum 3, repetate ulterior la 2 săptămîni, o lună și lunar timp de 6 luni de la naștere. Investigația bacteriologică va fi corelată cu sedimentul urinar, biochimia urinară, precum și cu modificările clinice coexistente. Schemele de tratament vor căuta să adopte antibioticele

Scanned with OKEN Scanner

*Tabelul 72*

**Antibioticele recomandate, dozele și durata tratamentului infecțiilor urinare acute**

| Situația clinică | Antibiotic chimioterapic | Doza/24 de ore | Durata tratamentului în zile |
|---|---|---|---|
| Infecție urinară acută necomplicată (primul puseu) | Sulfafurazol (Neoxazol) | 2—4 g, per os | 10—14 |
| | Sulfafenazol (Sulfafenazol) | 2 g (2—3 zile), apoi 1 g (0,5 g la 12 ore) per os | 10—14 |
| | Sulfametoxidizină (Sulfametin) | 1,5 g, în prima zi, 1 g a doua zi, apoi 0,5 g (într-o singură priză), per os | 10—14 |
| | Nitrofurantoină (Nitrofurantoin) | 0,3—0,4 g | 10—14 |
| Infecție cronică, recurentă sau dobîndită în spital (puseu acut)* | Sulfametoxidiazină | Vezi mai sus | 2—6 săptămîni |
| | Nitrofurantoină | Vezi mai sus | idem |
| | Terizidona (în Urovalidin) | 1,2 g, în prima zi, apoi 0,9 g | 3 zile, apoi tratament profilactic pînă la 6 săptămîni |
| | Cotrimoxazol (Biseptol, Septrin) | 4 comprimate | 7 zile, apoi între 1—5 săptămîni |
| | Ampicilină | 1,5—3 g per os, i.m. | 10 zile, apoi profilaxie pînă la 6 săptămîni |
| | Acid nalidixic | 4 g per os | 7 zile, apoi profilaxie pînă la 6 săptămîni |
| | Kanamicină | 1 g i.m. | 7 zile, apoi profilaxie pînă la 6 săptămîni |
| | Gentamicină | 0,002—0,003 g/kilocorp i.m. | idem |
| | Cefalexină (Ceporex) | 2—4 g per os | 7—10 zile, apoi profilaxie pînă la 6 săptămîni |
| | Cefalotină (Keflin) | 4—8 g i.m. sau i.v. | |
| | Cefalozină | 1—2 g i.m. sau i.v. | |
| | Carindacilină (Geopen) | 2—4 g per os | 7 zile, apoi profilaxie pînă la 6 săptămîni |
| | Carfecilină (Uticilin) | idem | idem |
| | Carbenicilină (Pyopen) | 4—8 g i.m. și i.v. | idem |
| Infecție acută severă (pielonefrită, bacteriemie) | Cotrimoxazol, Ampicilină, Cefalosporine | Vezi mai sus | idem |
| | Gentamicină | 0,003—0,004 g/kilocorp, i.m. | idem |
| | Carbenicilină | Vezi mai sus | idem |

* Este întotdeauna necesară testarea sensibilității tulpinii cauzale.

Scanned with OKEN Scanner

cele mai eficace, dar în același timp cu risc minim asupra produsului de concepție. Modalitățile de asociere antibiotică și corelarea cu testele de sensibilitate, prin diferitele metode de testare, apare conturată în schema propusă de Al. Duminică și E. Toma în « Terapia infecției », Ed. medicală, 1977 (tabelul 72).

În concluzie, infecția urinară simptomatică sau asimptomatică, unică sau recurentă, asociată sarcinii, ridică o serie de probleme diagnostice, terapeutice și de repercusiune materno-fetală. De aceea, investigarea și profilaxia adecvată în cadrul consultațiilor prenupțiale și prenatale ocupă un rol important în prevenirea tuturor aspectelor morbide legate de patologia infecțioasă urinară.

**Tratamentul simptomatic.** Febra se combate cu antipiretice (Aminofenazonă, 0,30 g × 3/zi sau acid acetilsalicilic 1,5—2 g/zi). Durerea (lombară, perineală etc.) se calmează prin medicația de mai sus sau cu antialgice (Algocalmin, 2—4 coprimate sau 2—3 fiole/zi, *per os* sau eventual și intravenos; sau 1—4 supozitoare/zi, Papaverină 1—2 fiole/zi, intramuscular, Scobutil, 1—2 fiole sau 3—4 supozitoare a 0,01 g/zi; Scobutil compus, 1 fiolă/zi, intravenos lent, sau 1—4 supozitoare/zi).

**Tratamentul antimicrobian** va fi administrat în raport cu severitatea și extinderea infecției, cu agentul etiologic și sensibilitatea lui la antibiotice, cu particularitățile clinice ale bolnavului (de exemplu, graviditate, insuficiență renală, boli de fond etc.) și cu particularitățile farmacologice ale antibioticului respectiv (nefrotoxicitate, pH optim de acțiune, eliminare în formă activă și concentrare în urină; difuziune bună în parenchimul renal) (tabelul 73).

Tratamentul trebuie început numai după ce se recoltează cel puțin trei uroculturi din jet sau una prin celelalte metode (de excepție); se face un examen de urină (pH, albumină, glucoză, sediment, bacterioscopie directă: frotiu din urina nativă sau din sediment); de asemenea, se efectuează leucograma, creatinina sanguină (și urinară) și VSH.

În funcție de situația clinică, în tabelul 74 sînt indicate antibioticele și doza recomandată pentru tratamentul infecțiilor urinare.

Antibioticul sau chimioterapicul inițial poate fi ales pe baza prezumpțiilor etiologice și pe baza examenului bacterioscopic al urinii. După izolarea agentului etiologic și cunoașterea sensibilității la antibiotice, tratamentul va fi corectat, după 48—72 de ore, dar numai în lipsa unui răspuns favorabil clinic și/sau bacteriologic.

În funcție de pH-ul urinii, se aleg antibioticele mai active la acel pH sau acesta va fi modificat (alcalinizare prin administrare orală de bicarbonat de sodiu 10—30 g/zi; acidifiere prin administrare orală de vitamină C, 2—3 comprimate/zi sau Diurocard 8—16 drajeuri/zi).

După vindecarea puseului acut, bolnavele vor fi reexaminate (examen clinic și urocultură) încă de 2—4 ori (după caz), la interval de 1—2 luni (eventual, mai des inițial și mai rar după aceea).

**Prevenirea recidivelor.** Se poate realiza prin depistarea și prin tratarea factorilor care au inițiat, întrețin sau favorizează instalarea infecției. De asemenea, prevenirea recidivelor se poate realiza prin administrarea îndelungată (6 săptămîni — 6 luni) a unui tratament, care să împiedice instalarea infecției. Aceasta se poate realiza cu unul din următoarele chimioterapice: nitrofurantoină (Nitrofurantin), în doză de 100 mg/zi, timp de 2 săptămîni, apoi 50 mg/zi, seara; Biseptol sau Septrin, în doză de 1 comprimat/zi, timp de 2 săptămîni, apoi 1/2 comprimat/zi sau 2—3 comprimate/săptămînă; metenamină (Metenamin), care se asociază, obligatoriu, cu acidifierea urinii, în doză de 2—3 g/zi.

La gravide în tratamentul infecțiilor urinare vor fi preferate: penicilinele

Scanned with OKEN Scanner

*Tabelul 73*

| Produs activ | Numele de specialitate | Dozajul pentru un adult de 70 kg | | | Toxicitate |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Cu funcție renală normală | Creatinină severă | | |
| | | | 20—40 mg | mai mare de 100 mg | |
| Colistin | Colymicina | 3 mil.u/24 h | 10 000 u/kg la 24 h | 10 000 u/kg la 48—72 de ore | Renală |
| Gentamicină | Gaitamicină<br>Caramicină | 80 mg la 8 ore | 8 mg la 12—24 ore | 80 mg la 48 ore | Renală<br>N. VIII<br>(N. vestibular) |
| Kanamicină | Kanamicină | 1 g/24 ore i.m. | 7 mg/kilocorp la 2 zile | 7 mg/kilocorp la 4 zile | Renală<br>N. VIII<br>(N. cohlear) |
| Carbemicilin | Pyopen | 1 g/oră i.v. | 1 g la 2—4 ore | 2 g la 8 ore | Urticarie<br>Hepatotoxic |
| Cefalotină | Keflin | 10—30 mg/kilocorp la 4 ore | 20 mg/kilocorp la 6—8 ore | 20 mg/kilocorp la 24 ore | Nefrotoxic |
| Cefaloridina | Ceporine | 2—4 g/24 ore i.v., i.m. | 12,5 mg/kilocorp la 12 ore | 12,5 mg/kilocorp la 24 ore | Nefrotoxic |
| Ampicilină | Ampicilină | 3—8 g/24 ore i.v. | Nu se reduce | A nu se depăși 30 mg/kilocorp la 8 ore | Hipersensibilitate |
| Cloramfenicol | Cloramfenicol | 2 g/24 de ore | Nu se reduce | Nu se reduce | Anemie |
| Eritromicină | Eritromicină | 1—2 g/24 ore | Nu se reduce | Nu se reduce | Tulburări digestive |

(după Frieds D.)

Scanned with OKEN Scanner

*Tabelul 74*

**Alegerea antibioticelor în funcție de infecție și teren**

| Antibiotice și sulfamide care difuzează bine | | |
|---|---|---|
| În L.C.R. | Sulfamide ++<br>Cloramfenicol ++ | Trimethoprime ++<br>Thiamfenicol ++<br>Penicilină ± |
| În urină | Ampicilină<br>Carbenicilină<br>Cefalosporine | Aminozide<br>Tetracicline<br>Thiamphenicol<br>Colistine |
| În bilă | Ampicilină<br>Metampicilină +<br>Rifampicină ++ | Thiamphenicol<br>Tetracicline<br>Cefalosporine (Cefazoline) |
| În țesuturi | Cloramfenicol<br>Thiamphenicol | Tetracicline |
| În os | Peniciline<br>Aminozide | Pristinamicină<br>Erytromicină<br>Spiromicină<br>Lincomicină |

(ampicilina, carbenicilinele orale sau carbenicilina de uz parenteral), nitrofurantoina.

La bolnavii cu insuficiență renală se vor evita: tetraciclinele (cu excepția doxicilinei), colistina, cefaloridina. De asemenea, kanamicina sau gentamicina se vor administra în doze reduse sau la intervale mai spațiate, corespunzător afectării renale (*clearance*-ul de creatinină), iar dozele de ampicilină, carbeniciline, cefalosporine vor fi scăzute moderat. Acidul nalidixic și nitrofurantoina pot fi administrate fără a se modifica doza sau intervalul de administrare, atunci cînd *clearance*-ul de creatinină este peste 50 ml/min.

În infecția urinară cronică persistentă se face un tratament supresiv cu metenamină sau metenamin mandelat, concomitent cu acidifierea urinii, timp îndelungat; la nevoie (puseul acut), se reia tratamentul antimicrobian, în funcție de agentul cauzal și de sensibilitatea lui.

# 2. Patologia infecțioasă pulmonară în practica obstetricală

Afecțiunile pulmonare de etiologie infecțioasă, întîlnite în sarcină și lăuzie, pot fi determinate de germeni microbieni, virali, parazitari sau levuri.

## Tuberculoza pulmonară

În cadrul infecțiilor microbiene, un rol important îl ocupă infecția tuberculoasă al cărei profil și importanță practică au suferit o transformare radicală în cursul ultimilor 30 de ani, ca urmare a terapiei specifice. Dacă pînă în 1945 asocierea sarcinii la o tuberculoză pulmonară reprezenta un pericol major, punîndu-se întotdeauna problema avortului terapeutic, efectuat cît mai precoce pentru a preveni reactivarea indusă de sarcină, actualmente tuberculoza este privită ca o afecțiune curabilă, compatibilă, cu sarcina, în cadrul unei dispensarizări și a unei terapii profilactice adecvate. Problema avortului terapeutic rămîne rezervată cazurilor de patologie bacilară complicate cu insuficiențe respiratorii, formelor active rezistente la tratament sau diferitelor asocieri patologice în cadrul cărora tuberculoza intervine ca element adjuvant, mai rar ca element determinant.

Scanned with OKEN Scanner

Incidența maximă a tuberculozei pulmonare aparține vîrstei cuprinsă între 15—17 ani și 35—40 de ani. Cercetările statistice făcute în cadrul studiilor epidemiologice de ftiziologie atît în R.S.R., cît și în întreaga lume, nu par a arăta o frecvență mai mare a infecției tuberculoase la femeia gravidă față de negravidă.

Frecvența infecției pulmonare bacilare diferă mult de la o țară la alta, lucru reflectat de raporturile statistice ce arată prezența în 0,1 pînă la 0,70% cazuri de tuberculoză asociate sarcinii. Incidența tuberculozei active asociată sarcinii pare a fi mai crescută în cadrul grupelor de populație instabile și cu un nivel social-economic și medical scăzut. Importanța practică a asocierii tuberculozei cu sarcina, în obstetrică, ține de următorii factori:

— riscul explorării radiologice a evoluției procesului bacilar în cursul sarcinii;

— riscul tratamentului chimioterapic;

— interrelațiile complexe, dinamice dintre sarcină și infecția tuberculoasă;

— riscul de contaminare pre-, intra- și postnatală a produsului de concepție.

Cunoscut fiind aspectul deseori mascat clinic al infecției tuberculoase asociate sarcinii, investigația radiologică ocupă un loc important în depistarea proceselor dezvoltate în cursul gestației și în supravegherea proceselor reactivate de sarcină. Datorită riscului teratogen implicat de investigația radiologică se impun o serie de măsuri profilactice menite să evite complicațiile iradierii. De aceea, idealul este ca examenul radiologic să constea în explorare numai radiografică și să fie efectuat mai ales după terminarea embriogenezei (după 12—14 săptămîni). Investigarea radiografică a femeii gravide va căuta să fie o explorare de excepție și nu de rutină, evitîndu-se iradierile inutile. Investigația nu va folosi mijloacele microradiografice sau radioscopice.

În concluzie, explorarea radiologică a gravidei va fi făcută numai la nevoie și, preferabil, după terminarea primului trimestru de gestație, cu folosirea unor procedee de protecție și cu doze de expunere minime.

Riscul legat de chimioterapie este concordant cu tipul asociației terapeutice, particularitățile drogului, durata tratamentului și reactivitatea respectivului organism.

Individualizarea tratamentului va ține seama de particularitățile evoluției clinice și radiologice, corelate cu datele de sensibilitate bacteriologică. Calendarul explorării radiologice, formula de tratament chimioterapic și atitudinea față de sarcină vor fi apreciate prin consult interdisciplinar: obstetrician, ftiziolog, anestezist-reanimator, perinatolog. Aspectele de interferență sarcină-baciloză pulmonară, în dinamica evoluției celor două procese, sînt prezentate în « Biologia reproducerii umane », Ed. medicală, 1976.

Tratamentul tuberculostatic va ține seama că toate drogurile traversează placenta, avînd o metabolizare hepatică diferită, maximă pentru H.I.N. și rifampicină.

Eliminarea renală reprezintă calea de epurare pentru majoritatea tuberculostaticelor, cu excepția rifampicinei care în proporție de peste 80% este îndepărtată prin ciclul entero-hepatic. Difuziunea extracelulară este bună pentru majoritatea drogurilor tuberculostatice. Accidentele legate de această terapie merg de la modificări morfogenetice pînă la efecte toxice (hepatice, renale), tulburări de echilibru fluido-coagulant și acțiune antigestagenă, prin interferența lor cu progestativele de sinteză.

Redăm în tabelul 75 posologia tuberculostaticelor.

În concluzie, problema asocierii infecției tuberculoase cu sarcina trebuie privită nuanțat, iar conduita va fi concordantă cu aspectele clinice și evolutive, cu posibilitatea de realizare a unei asistențe obstetricale și neonatale conforme cu cerințele actuale ale asistenței sanitare.

Scanned with OKEN Scanner

*Tabelul 75*

| Produsul | Denumirea comercială | Posologia |
|---|---|---|
| H.I.N. | Rimifon Izoniazidă | 5—10 mg/kilo-corp/zi |
| Rifampicin | Rifadin Rimactan | 8—10 mg/kilo-corp/zi |
| Ethambutol | Myambutol Dexambutol | 15—25 mg/kilo-corp/zi |
| Streptomicină | Streptomicină | 1 g/zi |
| Ethionamidă | Trecator | 10—20 mg/kilo-corp/zi |
| P.A.S | P.A.S. Elbiol | 12—15 g/zi |
| Kanamicină | Kanamicină | 1 g/zi |
| Capreomicină | Kapreomicin | 1 g/zi sau 1 g/2 zile |
| Cicloserine | Cicloserine | 0,75—1 g/zi |
| Viomicin | Viomicin | 1 g/zi |

## Tuberculoza congenitală

**Definiție-delimitare.** Prin tuberculoza congenitală înțelegem infecția bacilară fetală realizată transplacentar și definită pe baza criteriilor stabilite de Beitzke, corelate cu datele epidemiologice. Criteriile lui Beitzke sînt:

— demonstrarea caracterului tuberculos al leziunilor fetale;

— leziuni prezente la făt în cursul primelor zile de viață;

— leziuni tuberculoase placentare;

— existența focarului lezional hepatic de tip primoinfecție;

— demonstrarea leziunilor primoinfectante în oricare alt organ, cu condiția eliminării posibilității de contagiune postnatală.

**Istoric.** Descrisă de Charrin în 1873 și delimitată din aria mare a tuberculozei neonatale în 1935, pe baza criteriilor menționate, tuberculoza congenitală tinde să fie din ce în ce mai acceptată în practica clinică. În 1949, E. Lesue publică primul caz de tuberculoză congenitală vindecată. Actualmente, în literatură sînt publicate peste 300 de cazuri, din care peste 40 vindecate prin tratament chimioterapic. O reevaluare succintă, mai ales dat fiind apariția în literatură, cu o frecvență crescîndă, de noi cazuri, va permite păstrarea în evidență clinică și a acestei entități morbide, ce aparent tinde a fi copleșită de diferite alte fetopatii, așazise la modă.

**Etio-patogenie.** În cadrul cercetării etio-patogenice a tuberculozei congenitale, intră în discuție 4 posibilități lezionale materne:

— tuberculoza inițială se acompaniază de diseminare hematogenă ce afectează organele genitale, deși studii epidemiologice complexe nu au reușit să fundamenteze această ipoteză;

— infectarea fetală ar fi realizată în cadrul diseminării liniare. Această formă realizează mai frecvent o patologie obstetricală de tip avort, naștere prematură și, mai puțin probabil, contaminare transplacentară;

— atingerea seroasă peritoneală infraclinică, fie în cadrul unei forme pleuropulmonare, fie în cadrul complexului primar;

— infectarea fetală ca urmare a reactivării unei infecții bacilare genitale vechi. Această formă reprezintă modalitatea cea mai acceptată de infectare congenitală. Localizarea endometrială preexistentă sarcinii poate să îmbrace forme evolutive diferite, de la latență în tot cursul sarcinii și lăuziei, pînă la reactivare în sarcină, dar mai ales în lăuzie.

Infecția endometrială bacilară poate rămîne ca leziune de sine stătătoare neafectînd cu nimic starea generală, sau se poate complica cu manifestări sistemice sau fetoplacentare.

Contaminarea fetală are o serie de particularități determinate de:

— rolul barierei placentare, care prin reacțiile fibro-conjunctive, trombotice, fi-

Scanned with OKEN Scanner

brinoase, cantonează adesea leziunile la nivelul său, împiedicînd contaminarea fetală;

— particularitățile biochimiei sanguine fetale, caracterizate mai ales printr-o concentrație scăzută de oxigen;

— imunitatea fetală și fagocitoza, care se conturează mai ales către mijlocul trimestrului al doilea al gestației. Corelarea aspectelor etio-patogenice materne și fetale cu multiplele verigi incriminate arată particularitățile acestei entități bacilare precum și dificultățile de încadrare nosologică.

**Tabloul clinic.** Formele clinice ale tuberculozei congenitale se împart în:

1) forme multiviscerale, determinate de contaminarea hematogenă transplacentară;

2) forme pleuro-pulmonare determinate prin inhalația de lichid amniotic, urmate de generalizare hematogenă.

**Simptomatologie.** Prezintă un aspect polimorf în care sînt intricate modificări materne, aspecte de patologie fetală și obstetricală. Rezonanța maternă a leziunilor bacilare are contur diferit, în funcție de modificările specifice, extensia lezională, localizarea, reacția imunologică a mamei. Consecințele asupra sarcinii sînt reprezentate de nașterea prematură, cu sau fără prezența modificărilor de tip hipotrofie fetală, mai rar de avortul de trimestrul II, precum și de moartea intrauterină a produsului de concepție. Manifestările fetale constau în polipnee, diminuarea murmurului vezicular, cianoză cu raluri difuze, alterarea profundă a stării generale cu tablouri clinice mergînd de la bronho-pneumonii, meningo-encefalită, pleuro-peritonite, pînă la hepato-splenomegalii primitive sau secundare etc.

Adenopatiile superficiale sau profunde (mediastinale, hilare, hepatice), apar deseori în cadrul manifestărilor tuberculozei congenitale. Leziunile cutanate îmbracă aspect polimorf, cum ar fi noduli, abcese la nivelul trunchiului și membrelor, ce conțin numeroși bacili, discutîndu-se pe baza acestor leziuni și posibilitatea contaminării fetale în cursul pasajului pelvigenital cu poartă de intrare escoriațiile cutanate. Otita apare frecvent în tabloul clinic, fiind caracterizată prin otoree, adenopatie pretragiană și retromandibulară, putîndu-se complica chiar cu o paralizie facială. Investigațiile biologice arată modificări de tip anemie, leucocitoză cu polinucleoză, cu prezența, uneori, a trombocitopeniei, determinată de hipersplenismul funcțional.

Asocierile simptomatologice pot da naștere la diferite forme anatome-clinice cum ar fi:

— forma abdominală;
— forma pulmonară;
— forma mixtă;
— forma otică etc.

**Diagnosticul tuberculozei congenitale.** Stabilirea diagnosticului presupune parcurgerea a două etape mari:

*a)* demonstrarea naturii bacilare a leziunii;

*b)* demonstrarea infecției congenitale.

Precizarea acestor două elemente presupune prelevări gastrice, urinare, meconiale, ganglionare, cutanate, fetale, precum și eliminarea oricărei posibilități de contaminare postnatală, pe baza analizei întregului circuit intra- și postnatal, precum și a cercetării morfopatologice placentare.

**Tratament.** Odată stabilit diagnosticul de tuberculoză congenitală, se vor institui obligatoriu următoarele măsuri:

— tratamentul tuberculozei la mamă;
— izolarea nou-născutului;
— tratamentul nou-născutului.

Tratamentul tuberculozei la mamă presupune asocierea a două chimioterapice majore, după schema OMS sau M.S. Aceasta se discută pe larg în capitolul mare al infecției bacilare în practica obstetricală.

Profilaxia transmiterii transplacentare este foarte dificilă, deoarece s-a demonstrat că leziuni bacilare, chiar stabilizate, cu baciloscopii negative, pot deveni sursă

Scanned with OKEN Scanner

de contaminări transplacentare. Aceste date au determinat fragmentarea opiniilor în literatura de specialitate, ducînd la atitudini diferite. Unii autori sînt partizanii tratamentului tuturor cazurilor provenite din mame cu leziuni bacilare, cu riscul de administrare inutilă a chimioterapiei chiar la copii inițial necontaminați. Alți autori susțin necesitatea instituirii tratamentului numai la cazurile cu forme exsudative pleurale primare sau leziuni miliare secundare.

Se apreciază din ce în ce mai mult că realizarea unei chimioprofilaxii cu hidrazidă presupune administrarea a 10—20 mg/kilocorp, timp de 2—3 luni (perioada antealergică), după care se va efectua vaccinarea B.C.G.

În cazul apariției de leziuni de suspiciune se poate recurge la asocierea de etambutol.

Tratamentul tuberculozei congenitale la nou-născut presupune asocierea următoarelor chimioterapice: HIN + etambutol sau HIN + rifampicină, cu o durată a tratamentului de 18 luni. Această terapie are ca rezultat vindecarea frecventă, cu lipsa sechelelor.

## Pneumopatiile cu germeni gramnegativi

Profilul bacteriologic al infecțiilor pulmonare întîlnite în patologia adultului și în patologia obstetricală s-a schimbat foarte mult odată cu extinderea terapiei antibiotice și a metodelor de reanimare.

Infecțiile cu coci grampozitivi au fost tot mai mult înlocuite de cele cu germeni gramnegativi, care, pînă la folosirea antibioticelor, erau recunoscuți ca slab patogeni.

Germenii ce pot determina infecții respiratorii sînt reprezentați de: *Klebsiela pneumoniae*, proteus, *Serrattia*, *Pseudomonas*, *E. coli*. Pneumoniile cu germeni gramnegativi se întîlnesc deseori în infecțiile *post abortum* sau *post partum*, avînd un prognostic defavorabil, reflectat prin frecvența mare a complicațiilor fetale (pînă la 50% din cazuri).

Simptomatologia clinică generală și locală, precum și modificările radiologice sînt foarte asemănătoare celor întîlnite în infecțiile cu coci grampozitivi.

Radiologic se descoperă, deseori, tendința la procese abcedante și necrozante, ce pot afecta aproximativ 25% din cazuri. Însămînțarea pulmonară poate fi bronhogenă sau hematogenă, prima fiind din ce în ce mai frecvent incriminată. Intubația oro-traheală, aerosolii, lavajul oro-faringian, microaeroflora reprezintă modalitățile de contaminare cu germeni gramnegativi ale arborelui respirator.

Cunoașterea acestui aspect patologic prezintă importanță majoră în dirijarea terapiei acestor forme de infecții, precum și în profilaxia apariției lor.

Conduita obstetricală va consta în măsuri menite să diminueze riscul afecțiunii și al medicației și procedurilor terapeutice, impuse de aceasta, asupra produsului de concepție, precum și asupra desfășurării sarcinii și lăuziei.

## Pneumoniile cu Pneumocystis carinii

Importanța acestor antropozoonoze a crescut odată cu elucidarea unor aspecte epidemiologice, etiologice și diagnostice. Afecțiunea este asociată aproape totdeauna cu diferite imunodeficiențe, de aceea o întîlnim frecvent la bolnavii cu neoplasme, la nou-născuții prematuri, hipotrofici, la copiii din primul an de viață cu tulburări genetice sau dobîndite severe.

Aspectul clinic este acela al unei insuficiențe respiratorii instalate progresiv sau insidios.

La nou-născuți, îmbracă forma sindromului de detresă respiratorie acută sau

Scanned with OKEN Scanner

cronică cu polipnee, cianoză, febră, însoțit de modificări radiologice, cu aspect de infiltrate uni- sau bilaterale, cu predominanță hilară, proces care respectă bazele și apexul și care poate evolua spre condensare.

Investigațiile biologice curente sînt puțin concludente, iar investigațiile de pH și gazometrie sanguină arată hipoxie cu hipocapnie și alcaloză respiratorie.

Ciclul evolutiv al protozoarului este bine determinat iar coloratia folosită pentru diagnostic poate fi Gram, Weigert sau Gomori-Grocott care evidențiază chisturi, ușor detașabile de țesuturile adiacente, precum și structura parietală și intrachistică.

Tratamentul constă în folosirea pentamidinei (Lomidină Specia) 4 mg/kilocorp/zi, care, datorită toxicității renale și hepatice este din ce în ce mai puțin folosită.

Asociația de antifolice și sulfamide ca pyrimethamine + sulfadiazină, în doze de 25 și respectiv 4 g/zi, *per os*, asociate cu acid folinic, 6 ml, intramuscular/zi. O altă asociație folosită, cel mai frecvent, cuprinde utilizarea produsului Trimethoprime + sulfametoxazol, care prezintă riscul accidentelor alergice, toxice și teratogene. Doza la copii este de 20 mg/kilocorp/zi și respectiv 100 mg/kilocorp/zi. Doza la adult este de 2—3 g/24 de ore. Durata tratamentului este de 14 zile.

Terapia va fi asociată obligatoriu cu măsuri de corectare a fenomenelor carențiale sau de altă natură.

## 3. Meningita tuberculoasă

Meningita bacilară reprezintă, în prezent, aproximativ 1/5—1/4 din cazurile de infecții cu localizare extrapulmonară. Formele de exteriorizare clinică sînt diverse, ridicînd mari probleme în stabilirea diagnosticului. Sînt situații cînd manifestările apar brutal, în cursul unui puseu febril legat de un avort sau parturiție, alteori îmbracă forma manifestărilor de tip meningită bacilară în care tulburările de somn, de comportament, fenomenele neurovegetative, manifestările psihotice joacă un rol important. Formele de meningită bacilară cu exteriorizare focală de tip hemiplegie, monoplegie, sindrom cerebelos sau aspectele de meningo-encefalită difuză cu comă septică apar destul de rar în practica clinică. Această imensitate de tablouri clinice, ce poate merge de la simptome de meningism pînă la comă, evidențiază dificultățile de diagnostic.

Formele cu evoluție cronică, cu alterare progresivă a stării generale, însoțite de febră de etiologie necunoscută, ridică în fața practicianului dificultăți mari de diagnostic. Aceste forme torpide determină frecvent complicații miliare sau poliserozitice. Complicațiile meningeale însoțite de simptome psihice reprezintă, pentru obstetrician, aspecte de patologie cu implicații din cele mai diferite, deoarece diagnosticul diferențial față de psihozele infecțioase, psihozele de lactație, metabolice sau toxice este deseori dificil.

Diagnosticul meningitei bacilare în cursul sarcinii și lăuziei întîmpină mari dificultăți ce țin de:

a) variabilitatea formelor clinice;

b) lipsa frecventă de cunoașterea a focarului de reactivare și însămînțare;

c) frecvența mare a complicațiilor infecțioase și vasculo-renale asociate sarcinii, ceea ce face ca patologia bacilară să treacă pe plan secund.

Precizarea diagnosticului se realizează prin puncție lombară ce arată lichid clar

Scanned with OKEN Scanner

cu limfocitoză, proteinorahie mai mare de 1 g/l, hipoglicorahie, hipoclorurorahie.

Cercetarea bacilului Koch pe frotiu direct este puţin fidelă, în schimb însămînţarea pe mediu Loewenstein măreşte precizia diagnosticului. Puncţia lombară prezintă însă o serie de elemente de eroare cum ar fi: lichid hemoragic, lichid cu formulă citologică modificată, datorită excesului de polimorfonucleare, lichid negativ la prima puncţie.

Diagnosticul se stabileşte prin corelarea elementelor epidemiologice, clinice, cu datele de laborator nespecifice, I.D.R., radiografie craniană, V.S.H., leucogramă, fund de ochi, însămînţări bacteriologice, electroencefalogramă şi datele de explorare a lichidului cefalo-rahidian.

Tratamentul va consta în folosirea chimioterapicelor ce traversează bariera hemato-encefalică, a căror formulă de administrare şi asociere a fost discutată.

## 4. Tuberculoza peritoneală

Infecţia bacilară a seroasei peritoneale are la bază mecanisme patogenice multiple, deşi apare destul de rar în practica obstetricală. Cunoaşterea particularităţilor patogenice, diagnostice şi terapeutice permite instituirea unei profilaxii şi conduite corespunzătoare.

**Aspecte patogenice.** Contaminarea seroasei poate ţine de:

— însămînţarea dintr-un focar bacilar pulmonar sau cu altă localizare, reactivat;

— reactivarea unui focar laten intraperitoneal;

— reactivarea proceselor de la nivelul ganglionilor mezenterici;

— contaminarea seroasei, secundară reactivării unor procese intestinale,

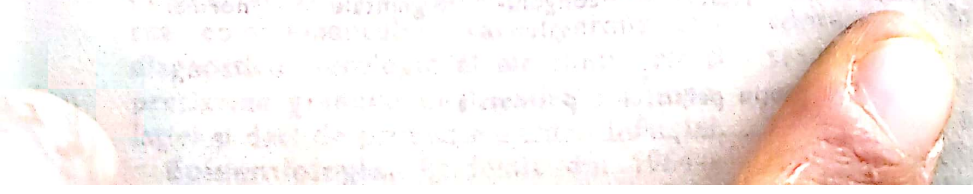
— reactivarea unui factor latent salpingian, cu însămînţare secundară peritoneală.

Tuberculoza extrapulmonară este, deseori, asociată cu un factor activ la distanţă. Sursa de contaminare peritoneală poate fi depistată în 65—95% din cazuri. Frecvenţa contaminării peritoneale oscilează între 0,1—0,7% în cazurile de tuberculoză. Mortalitatea este cuprinsă între 7 şi 12%.

Formele clinice sînt variate, mergînd de la debut acut colicativ cu diferite localizări topografice, pînă la forme cu evoluţie latentă, eşalonate pe perioade de luni de zile.

Diagnosticul se face pe baza corelării elementelor epidemiologice, clinice, morfopatologice şi bacteriologice. Celelalte investigaţii sînt nespecifice. Laparotomia pune în evidenţă lichid ascitic, închis la culoare, aderenţe intestinale şi epiploice cu microgranulaţii gri-albicioase pe seroasă.

Conduita terapeutică va consta în tratament chimioterapic şi tratament chirurgical de exereză a colecţiilor bacilare, fără drenaj.



Scanned with OKEN Scanner

# 8. Infecțiile cu potențial teratogen

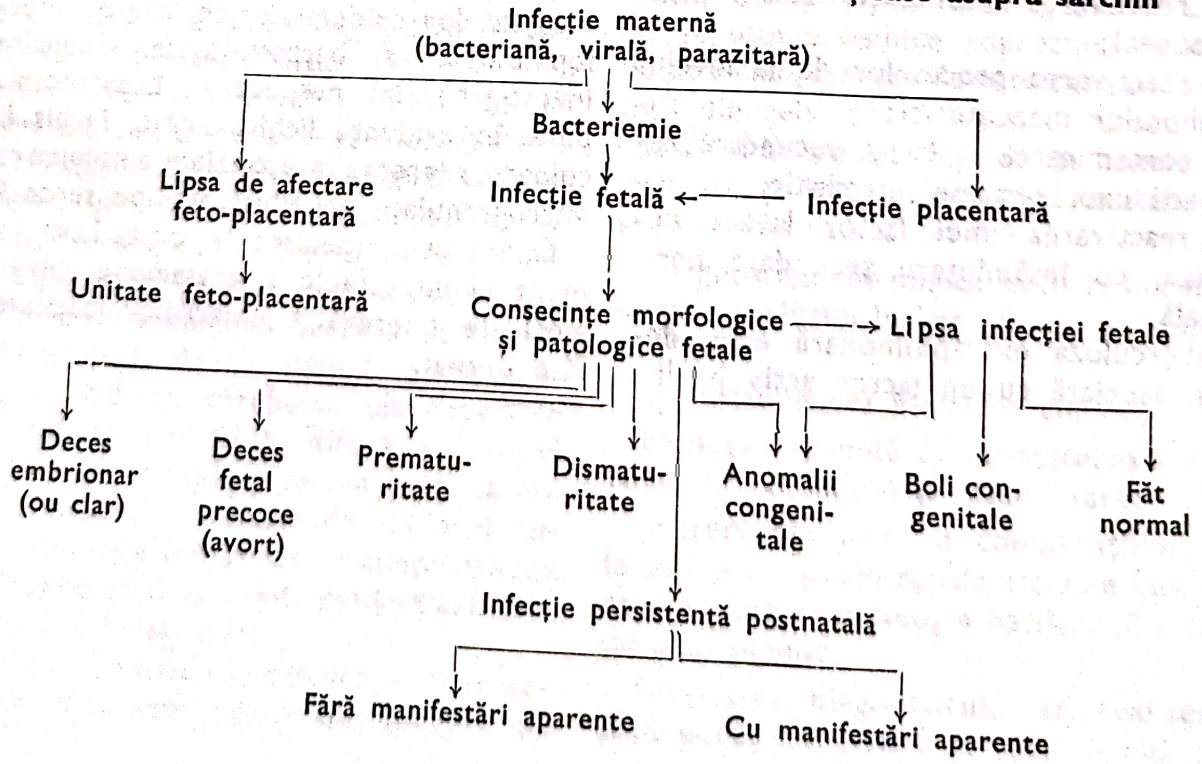
## 1. Infecția rubeolică

Descripția făcută de oftalmologul australian Otto Gregg a cataractei congenitale determinată de epidemia rubeolică din 1940 a deschis o perspectivă largă în calea cercetării, agresiunilor infecțioase virale din cursul gestației.

Rubeola determină modificări morfogenetice diferite, ce pot culmina cu moartea intrauterină a produsului de concepție. Consecințele infecției rubeolice se pot exterioriza în diferitele etape de dezvoltare a fătului, începînd din momentul nașterii și pînă la pubertate. O particularitate a infecției rubeolice contractate în cursul sarcinii o constituie frecvența mare a cazurilor asimptomatice sau atipice, ce scapă diagnosticului (tabelul 76).

*Tabelul 76*

**Aspecte fiziopatologice ale efectelor agresiunilor infecțioase asupra sarcinii**



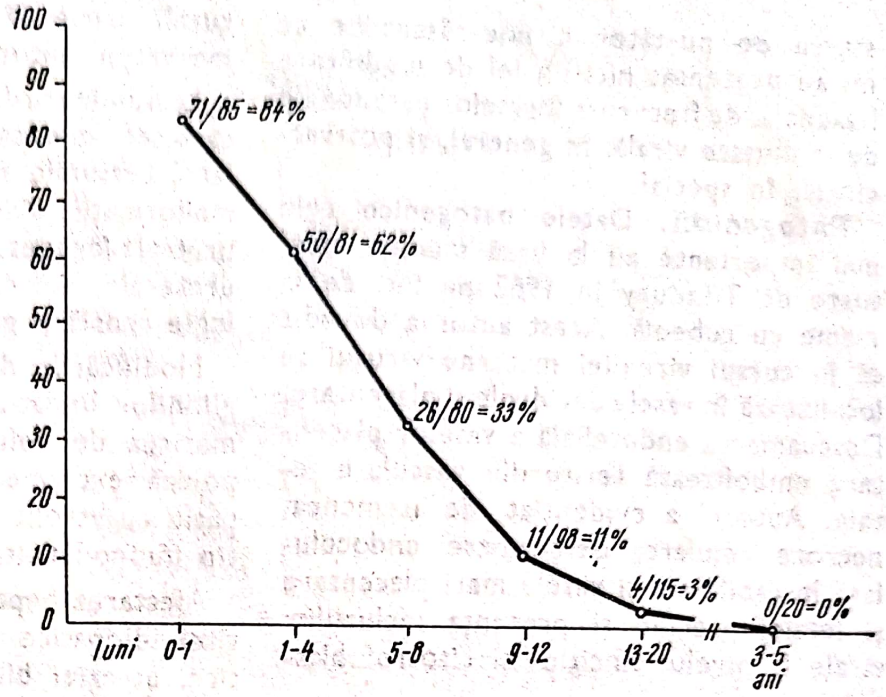



*Fig. 139.*— Excreția virusului rubeolic în raport cu vîrsta la copiii cu infecție congenitală (după Cooper L.Z. și Krugman S.).

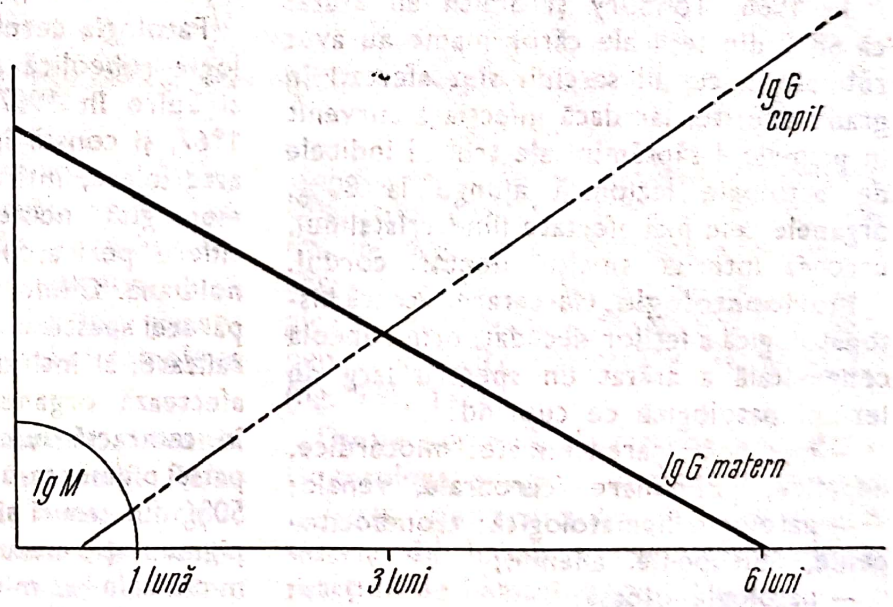



*Fig. 140.*— Evoluția concentrațiilor IgM și IgG în rubeola congenitală la mamă și copil (după Vignes B.).

Izolarea, în 1962, de către Parkman și colab. și Weller și colab. a virusului rubeolic a pus bazele unor investigații serologice de diagnostic, cum ar fi testele de neutralizare, hemaglutinoinhibare, fixarea complementului, care permit atît diagnosticul serologic al afecțiunii, cît și precizarea gradului de imunitate a populației și deci de protecție contra infecției.

**Epidemiologie.** Epidemia din 1964—1965, ce a avut o extensie mondială, a evidențiat o serie de aspecte de patologie congenitală ce nu erau cunoscute ca aparținînd infecției rubeolice. De asemenea, tot cu această ocazie a fost constatată menținerea infecțiozității fețiilor contaminați în uter, care pot excreta și transmite virusul rubeolic cîțiva ani după naștere, reprezentînd deci un rezervor important de transmitere a acestei infecții. Particularitățile epidemiologice țin de frecvența formelor inaparente sau atipice,

Scanned with OKEN Scanner

starea de purtător a nou-născuților ce nu au prezentat nici un fel de modificare lezională, de frecvența formelor paradoxale de imunitate virală, în general, și postvaccinală, în special.

**Patogeneză.** Datele patogenice cele mai importante au la bază studiile efectuate de Töndury în 1962 pe fețI de la mame cu rubeolă. Acest autor a dovedit că în cursul viremiei materne virusul se localizează în vasele deciduale și placentare. Descuamarea endotelială a vaselor placentare embolizează teritoriile vasculare fetale. Autorul a evidențiat, de asemenea, necroze celulare, descuamare endocelulară în capilarele și vasele mari placentare și fetale, precum și prezența incluziilor virale la nivelul sinciție- și citotrofoblastului.

În 1966, Töndury și Smith au arătat că 68% din fețII ale căror mame au avut rubeolă în cursul sarcinii sînt afectați în grade diferite, iar dacă infecția a survenit în primele 4 săptămîni ale trim. I indicele de patologie lezională ajunge la 80%, organele cele mai afectate fiind cristalinul, urechea internă, smaltul dentar, cordul.

**Morfopatologie.** Cercetarea atentă histopatologică a fețIlor decedați prin rubeolă congenitală a arătat un spectru larg de leziuni patologice ce cuprind:

— modificări parenchimale: miocardice, hepatice, pulmonare, cerebrale, renale;
— patologie hematologică: trombocitopenie, leucopenie, anemie;
— patologie osoasă;
— patologie dentară;
— patologie genitală de tip criptorhidie sau alte modificări organolezionale insuficient conturate;
— patologie urologică.

Leziunile arteriale îmbracă aspectul obstrucției arteriale, stenozei arteriale renale, coronariene, pulmonare sau sistemice cu hiperplazie de intimă. Persistența canalului arterial de etiologie rubeolică tinde a se contura din ce în ce mai mult ca entitate nosologică și pare a ține de patologia structurală parietală, asociată cu leziuni ale inervației autonome.

Leziunile cardiace îmbracă aspectul miocarditei, endocarditei, sclerozelor valvulare. Leziunile renale îmbracă forma unor malformații diverse reno-uretero-vezico-uretrale (agenezii renale, malformații reno-ureterale, stenoză arterială renală, patologie renală și glomerulară).

Modificările de la nivelul splinei, ganglionilor limfatici și timusului constau în mărirea de volum a splinei cu hematopoieză extramedulară și fibroză, adenopatie cu atrofie ganglionară, patologie de tip imunodeficitar.

Afectarea hepatică îmbracă forma hepatitei idiopatice neonatale, fibrozei hepatice, atreziei biliare, cirozei hepatice cu hipertensiune pulmonară.

Patologia cerebrală congenitală de etiologie rubeolică a fost descrisă de Rorke și Spiro în 1967, Desmond și colab. în 1967, și constă în modificări degenerative arteriolare, întîrzierea mielinizării, leptomeningită, necroză parenchimală cu calcifiere perivasculară, hemoragie subarahnoidiană. Clinic, tabloul îmbracă aspectul parezei spastice, al hipotoniei spinale generalizate, al întîrzierii mintale. Alte leziuni afectează organele senzoriale și constau în cataractă nucleară sau totală, retinopatie pigmentară, întîlnită în aproximativ 50% din cazuri și caracterizată prin hiperpigmentație maculară fără afectarea vederii, microftalmie, microcornee, glaucom congenital. Patologia urechii interne îmbracă forme diverse, în funcție de alterarea lezională, mergînd de la degenerescențe cohleo-saculare pînă la alterări ale striei vasculare, surditate senzorială, surditate mixtă, patologie vestibulară.

Complicațiile tardive descrise de Marshall în 1973 constau dintr-un cumul de manifestări ce se exteriorizează între vîrsta de 3 luni și un an, cuprinzînd *rash*-ul rubeoliform, seboree, pneumopatie difuză și diabet zaharat rubeolic.

Scanned with OKEN Scanner

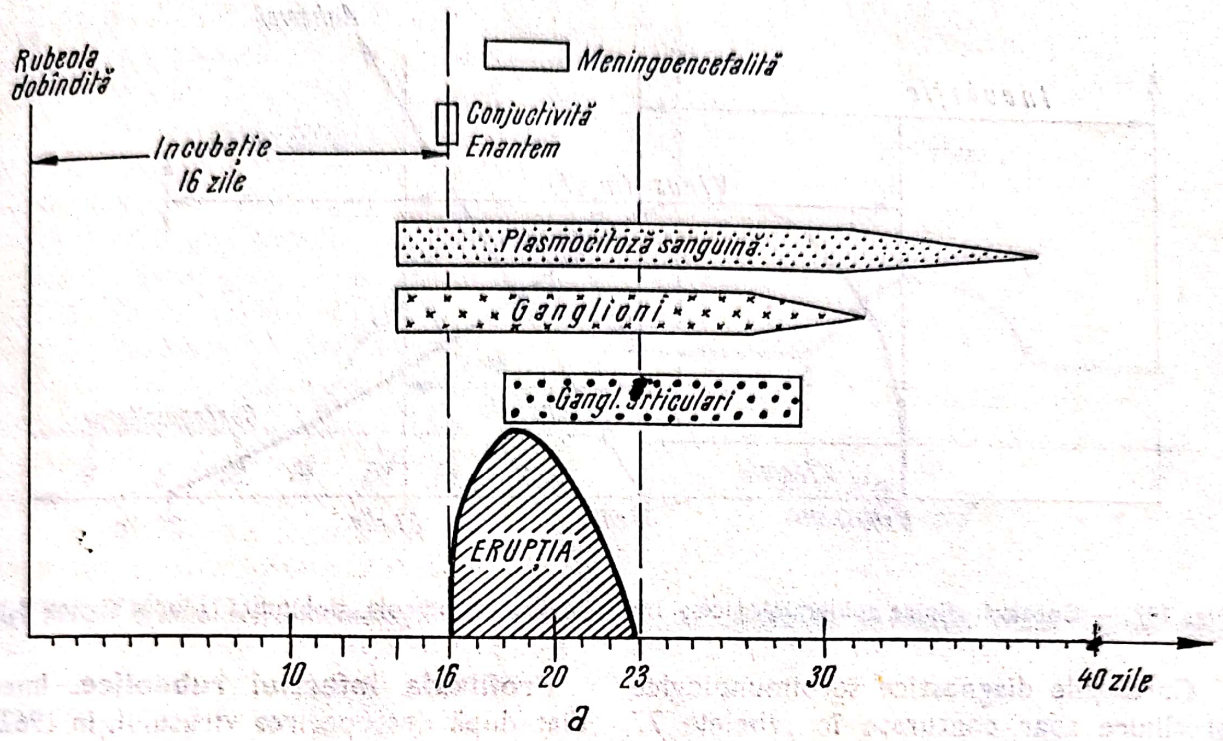



*Fig. 141.* — Schema ciclului evolutiv clinic și hematologic al rubeolei dobîndite (după Vignes B.).

În concluzie, infecția rubeolică dobîndită în timpul vieții intrauterine tulbură procesele de creștere și diferențiere celulară, determinînd leziuni diverse prin intermediul tulburării relațiilor parenchim—vas în cursul proceselor complexe embrio-morfogenetice.

**Reinfecția cu virus rubeolic și transmisia fetală în cursul sarcinii.** Reinfecția rubeolică, mai ales în cursul sarcinii, pare a fi mai frecventă decît s-a crezut, deseori îmbrăcînd forme inaparente clinic și neasociindu-se cu viremie.

Deși clasic se consideră că reinfecția rubeolică nu determină viremie și afectare fetală, totuși Boué, în 1974, prezintă un caz de reinfecție rubeolică în care este atestată, cu certitudine, infecția fetală de tip rubeolic pe baza criteriilor serologice și de morfo-imunologie feto-placentară.

**Diagnostic.** Infecția rubeolică, prin polimorfismul ei de manifestare și prin schimbarea caracteristicilor epidemiologice și clinice odată cu extensia vaccinării antirubeolice, pune deseori probleme dificile de diagnostic, de aceea coroborarea datelor epidemiologice, clinice, serologice și virologice este absolut necesară pentru stabilirea corectă a diagnosticului (fig. 141, 142).

Dintre numeroasele metode de diagnostic serologic propuse, în practică cele mai utilizate sînt reacțiile de neutralizare, testele de fixare a complementului și reacțiile de hemaglutinoinhibiție.

Testele de hemaglutinoinhibiție tind a căpăta opțiune din ce în ce mai largă, titrul de pozitivitate fiind considerat egal sau mai mare de 1/8.

Diagnosticul virologic se bazează pe izolarea virusului din nazofaringe, cu una—două săptămîni premergătoare apariției *rash*-ului. Alte surse de izolare virală sînt reprezentate de secrețiile sinoviale în cazul manifestărilor articulare, care sînt de obicei simetrice, secrețiile conjunctivale precum și scaunul.

Scanned with OKEN Scanner

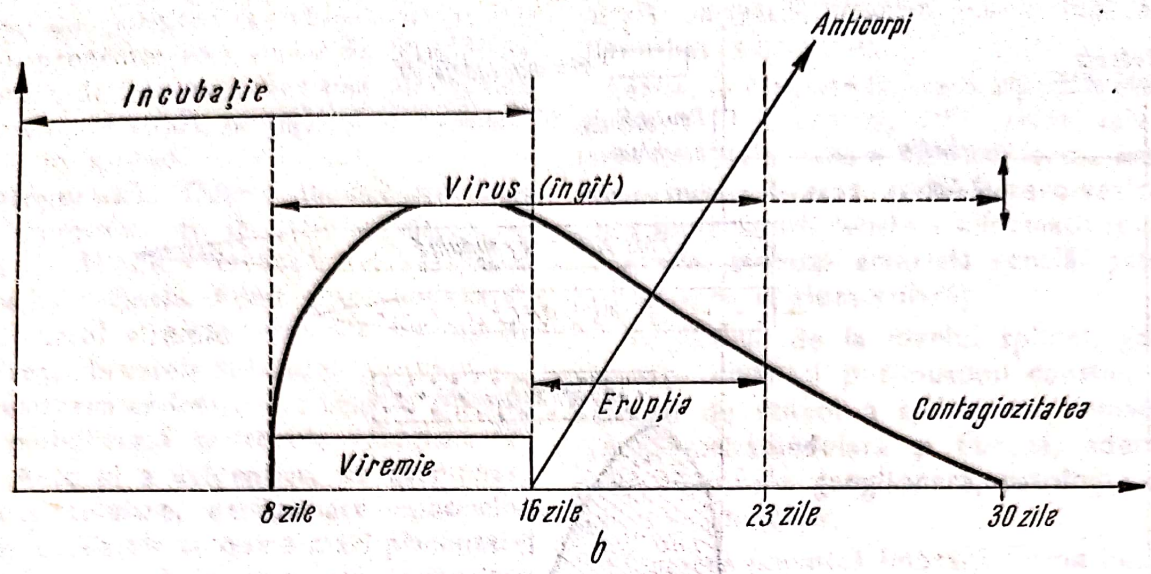



Fig. 142. — Corelații clinice epidemiologice și imunologice în rubeola dobîndită (după Vignes B.).

Corelațiile diagnostice seroimunologice și clinice apar conturate în tabelele 77 și 78.

**Profilaxia infecției rubeolice.** Imediat după descoperirea virusului, în 1962, au început o serie de cercetări în vederea

*Tabelul 77*

**Profilul serologic al femeii gravide (hemaglutinoinhibiție)**

| Ser matern | Titrul | | |
|---|---|---|---|
| Anticorpi serici în momentul expunerii la infecție | sub 1/8 | sub 1/28 | sub 1/8 |
| Anticorpi serici la 6 săptămîni | sub 1/8 | sub 1/256 | 1/1 024 |
| Anticorpi serici la naștere | sub 1/8 | 1/128 | egal sau mai mare de 1/8 192 |
| Anticorpi serici după 5 ani | sub 1/8 | 1/256 | 1/2 048 |

*Tabelul 78*

**Profilul serologic al răspunsului matern și fetal la infecția rubeolică**

| Investigația serică | Nivelul anticorpilor | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Rubeolă congenitală | | Transfer pasiv de anticorpi | |
| | Mamă | Făt | Mamă | Făt |
| Anticorpi serici inițiali | mai mare de 1/8 | — | mai mare de 1/28 | — |
| Anticorpi serici la naștere | 1/1 024 | 1/1 024 | 1/128 | 1/128 |
| Anticorpi serici la 6 luni după naștere | 1/1 024 | 1/2 048 | 1/256 | mai mic de 1/8 |

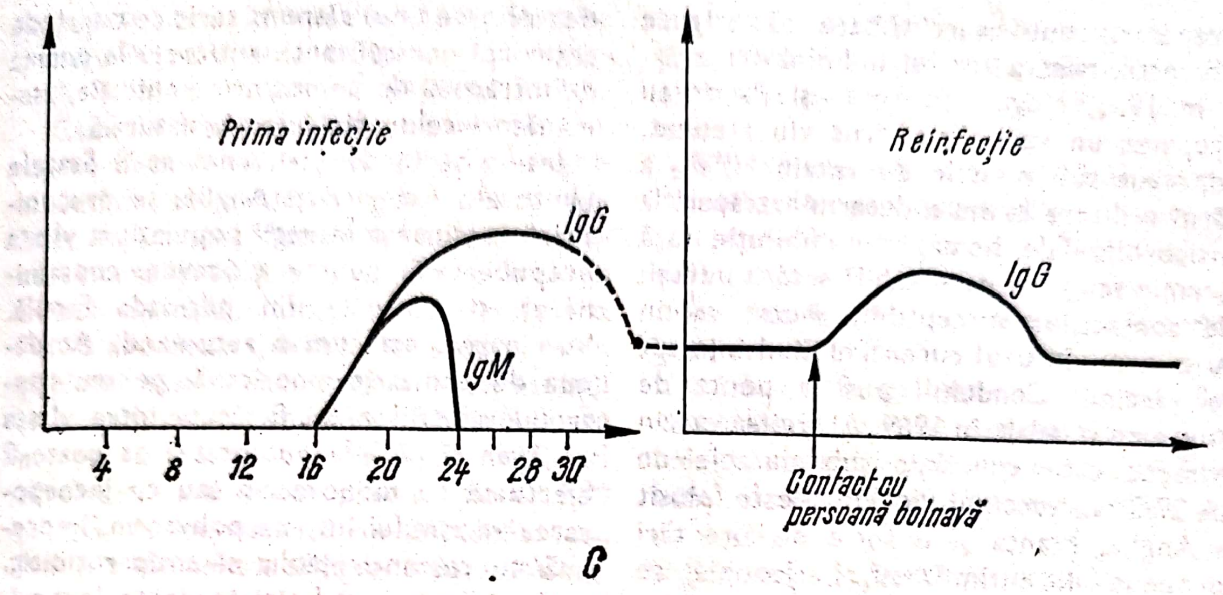



Fig. 143. — Profilul sero-imunologic în primoinfecția și reinfecția rubeolică (după Vignes B.).

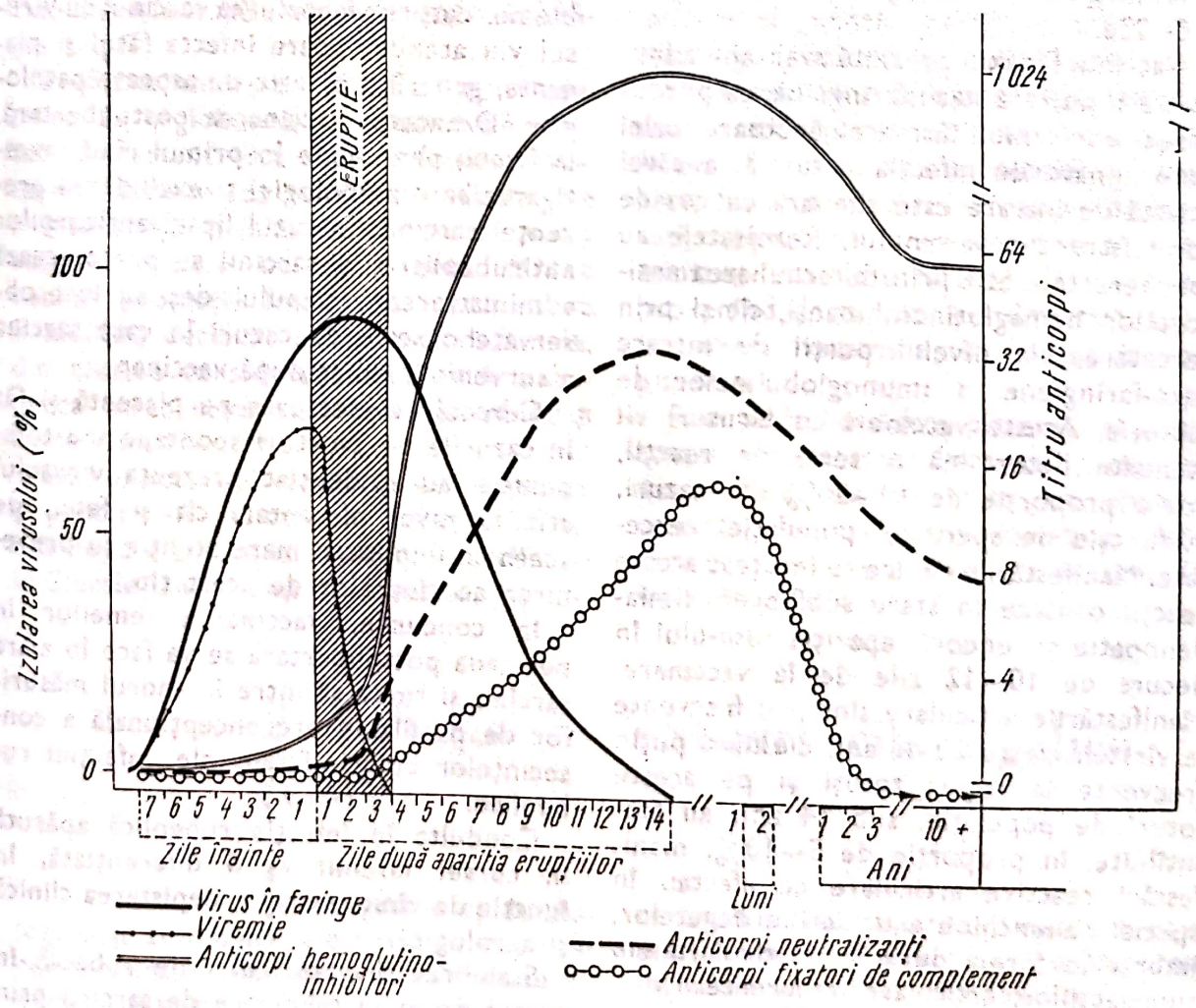



Fig. 144. — Rubeola postnatală. Aspecte epidemiologice și sero-imunologice (după Krugman S.).

preparării unui vaccin care să asigure protecția contra acestei îmbolnăviri.

În 1966, Meyer, Parkman și Panos au preparat un vaccin cu virus viu atenuat, cunoscut sub numele de vaccin $HPV_{77}$ a cărui utilizare la om a determinat apariția anticorpilor de hemaglutinoinhibiție fără viremie sanguină detectabilă și fără infecții ale contacților susceptibili. Acest vaccin nu a intrat în uzul curent, el fiind înlocuit de vaccinul Cendehill pus la punct de Huygelen și colab. în 1969. Al treilea vaccin existent este cunoscut sub numele de RA 27/3 sau vaccinul Plotkin și este folosit în Anglia, Franța și o serie de alte țări europene. În ultimii ani, în Japonia, se discută un nou vaccin, cu mare putere imunologică, cunoscut sub numele de TO 336.

Vaccinul Plotkin prezintă avantajul administrării pe cale nazo-faringiană, cu producerea unei imunități asemănătoare celei determinate de infecția naturală, a cărei poartă de intrare este similară cu cea de administrare a vaccinului. Rezultatele au fost cercetate atît prin determinarea anticorpilor hemaglutinoinhibanți, cît și prin cercetarea, la nivelul porții de intrare nazo-faringiene, a imunoglobulinelor de secreție. Aceste vaccinuri cu virusuri vii atenuate determină o serie de reacții, într-o proporție de 10—20% din cazuri, în funcție de specificul populației cercetate. Manifestările clinice ce însoțesc aceste reacții constau în stare subfebrilă, limfadenopatie și, uneori, apariția *rash*-ului în decurs de 10—12 zile de la vaccinare. Manifestările articulare sînt mai frecvente la vîrstele peste 20 de ani, ele fiind puțin frecvente la copii; totuși și pe aceste loturi de populație, sub 14 ani, au fost întîlnite, în proporție de 5—10%, manifestări reactive articulare ce afectau în special genunchiul, articulațiile degetelor, îmbrăcînd forma durerilor articulare sau tumefacțiilor articulare recurente.

În toate cazurile vaccinate, investigația serologică arată, în peste 95% din cazuri, dezvoltarea unui răspuns seric ce cuprinde anticorpi neutralizanți, anticorpi la poarta de intrare și de hemoglutinoinhibiție, asemănători celor din infecția naturală.

Într-o serie de țări, cum ar fi Statele Unite ale Americii și Anglia, se preconizează vaccinarea întregii populații la vîrsta prepubertară, pentru a preveni contaminarea și riscurile din perioada fertilă. Vaccinarea, așa cum o recomandă Academia de pediatrie americană, pentru controlul infecțiilor, va fi făcută între vîrsta de 1 an și pînă la pubertate; ea poate fi efectuată cu monovaccin sau cu încorporarea vaccinului într-un polivaccin, împreună cu cel antirujeolic și antiparotiditic.

Vaccinarea populației feminine în perioada postpubertară ridică numeroase probleme, datorită faptului că vaccinul cu virusul viu atenuat poate infecta fătul și placenta, generînd o serie de aspecte patologice. De aceea, vaccinarea postpubertară, la femei, presupune în primul rînd investigarea seroimunologiei și excluderea prezenței sarcinii. În cazul lipsei anticorpilor antirubeolici și a sarcinii se preconizează administrarea vaccinului, deși au fost observate o serie de cazuri în care sarcina a survenit imediat după vaccinare.

Cercetările efectuate pe placentă și făt în cazurile de avorturi spontane sau terapeutice au evidențiat prezența virusului atît la nivel placentar, cît și fetal, de aceea se impune o mare atenție în prevenirea accidentelor de acest tip.

În concluzie, vaccinarea femeilor în perioada postpubertară se va face în afara sarcinii și tinde să intre în cadrul măsurilor de profilaxie preconcepțională a consecințelor embrio-fetale ale infecției rubeolice.

Conduita în infecția rubeolică apărută în cursul sarcinii va fi diferențiată, în funcție de vîrsta sarcinii, depistarea clinică și serologică.

Stabilirea diagnosticului de rubeolă în cursul primului trimestru de sarcină prin investigații epidemiologice, clinice și sero-

Scanned with OKEN Scanner

logice impune întocmirea documentelor pentru întreruperea terapeutică de sarcină în conformitate cu dispozițiile M.S.

Cazurile depistate tîrziu, cu seroconversie neconcludentă, cu reacții de hemaglutinoinhibiție cu titruri greu interpretabile, impun amplificarea investigației prin cercetarea evoluției reacției de fixare a complementului, care se pozitivează la 7—10 zile după apariția *rash*-ului, precum și determinarea anticorpilor fluorescenți și a IgM rubeolospecifice. Determinarea acestor anticorpi are la bază răspunsul serologic, caracterizat prin creșterea IgM și IgG, cu persistența lor săptămîni sau luni din momentul stingerii manifestărilor clinice ale infecției. Anticorpii specifici rubeolici pot fi determinați prin hemaglutinoinhibiție după eliminarea prin absorbție a IgG.

Profilaxia infecției rubeolice prin folosirea de γ-globulină, imediat după contactul infectant, este departe de a da rezultatele scontate, ea realizînd o diminuare a intensității manifestărilor clinice cu o scurtare a perioadei de viremie, fără a conferi protecție fetală, de aceea nu va fi indicată decît în cazurile cînd femeia, din diverse considerente, refuză întreruperea terapeutică a sarcinii, asumîndu-și toate riscurile.

Stadiul actual al vaccinării antirubeolice și problemele ridicate de infecția rubeolică după 7 ani de la legiferarea vaccinării în Statele Unite, deși nu permite tragerea unor concluzii foarte certe, totuși evidențiază o scădere a incidenței infecțiilor rubeolice și a patologiei congenitale legate de aceasta.

O problemă foarte disputată este reprezentată de particularitățile imunologiei postvaccinale, care pare a fi diferită față de cea din infecția naturală.

În ceea ce privește investigarea serologică, datele existente au arătat că posibilitatea de reinfecție este mai frecventă după vaccinare și pare a ține de titrurile mai scăzute ale anticorpilor și de spectrul calitativ al imunoglobulinelor specifice antirubeolice.

Evaluarea corectă a rezultatelor este dificil de făcut, datorită variațiilor de imunogenicitate a vaccinului, răspunsului imunologic al gazdei, spectrului antigenic al diferitelor infecții rubeolice etc.

Problema crucială a protecției imunologice conferită de vaccin contra reinfecțiilor în cursul sarcinii este departe de a fi rezolvată, dat fiind faptul că într-o serie de cazuri, ce-i drept izolate, s-a demonstrat contaminarea feto-placentară virală (produsele provenind de la avorturi din trim. I și II) la cazuri vaccinate în perioada prepubertară.

Bilanțul lezional feto-placentar al acestor cazuri este foarte discordant, raportîndu-se situații de leziuni ce pot reproduce infecțiile latente, asimptomatice, alături de cazuri în care virusul era prezent, fără demonstrarea leziunilor asociate.

## 2. Infecția cu virusuri citomegalice (CMV)

Investigațiile epidemiologice și serologice efectuate la copii cu corio-retinite, tulburări psiho-nervoase diverse, convulsii etc. au arătat că etiologia acestora este complexă, dovedindu-se cu certitudine participarea parazitară toxoplasmică și virală diversă, un rol important jucîndu-l virusurile citomegalice.

În anii 1956—1957 au fost izolate, în trei laboratoare diferite, un grup de viru-

suri denumite generic « virusuri citomegalice ». Izolarea s-a făcut de la nivelul glandelor salivare, urinei și sîngelui. Ulterior extensia cercetărilor a permis identificarea acestor virusuri la nivelul diverselor structuri tisulare, ganglioni limfatici, sistem nervos central, lichid cefalo-rahidian.

Virusurile citomegalice sînt larg răspîndite geografic, persistă în țesuturi o perioadă îndelungată de timp, se elimină prin urină, dau modificări citopatice și incluzii intranucleare, prezintă un mare polimorfism antigenic.

Cercetările efectuate în ultimii ani arată că răspîndirea lor în regnul animal este mare, definind o serie de caracteristici specifice ce stau la baza încadrării ca gen bine definit în cadrul familiei virusurilor herpetice. Se pot prezenta în forme diferite, cu variații de formă, mărime și incluzii intranucleare. O caracteristică cvasispecifică constă în modificările de volum celular și nuclear, determinate de aceste virusuri la nivelul celulelor infectate. Incluziile nucleare au o dispoziție centrală și constau în agregate cromatice și particule virale colorabile cu hematoxilină-eozină.

Identificarea serologică are la bază folosirea reacțiilor de neutralizare, de fixare a complementului, de hemaglutinare indirectă. Dintre metodele serologice menționate, cea mai sensibilă pare a fi fixarea complementului, deși și aceasta prezintă o serie de rezultate fals-pozitive și fals-negative.

Infecția cu virus citomegalic reprezintă una din cele mai respîndite infecții umane. Forma acută are un tablou clinic nespecific, putînd simula mononucleoza infecțioasă, hepatita epidemică sau diverse alte afecțiuni intercurente.

Terapia imunosupresivă, transfuziile, corticoterapia, afecțiunile debilitante, sarcina par a juca un rol important în apariția acestor infecții.

Weller, în 1971, afirmă că aproximativ 1% din nou-născuții din întreaga lume sînt infectați, încă de la naștere, cu aceste virusuri, deși mecanismele precise de contaminare sînt departe de a fi elucidate.

*Infecția fetală* poate apărea, așa cum arată și Monif și colab., în 1972, la orice vîrstă a gestației cu diferite efecte asupra produsului de concepție, în funcție de momentul contaminării, durata contactului infectant, forma clinică etc.

Bienirschke și colab., în 1974, arată că gravitatea infecției este legată, în primul rînd, de momentul evolutiv al gestației și, mai puțin, de durata și forma clinică a infecției.

Precizarea aspectelor etio-patogenice este foarte dificilă datorită caracterului proteiform al afecțiunii. Stabilirea momentului infecției presupune o corelare minuțioasă a datelor clinice cu modificările hematologice (mononucleoză), seroconversia imună și evidențierea virusului prin culturi. Modificările fetale țin de intensitatea colonizării virale, distrucțiile tisulare și imunocompetență.

În fazele premergătoare apariției imunocompetenței, modificările morfo-funcționale țin mai ales de perturbarea comportamentului celulelor afectate, exteriorizat prin reacții inflamatorii sau modificări morfogenetice, în timp ce după apariția și maturația funcțională a sistemului imunitar se adaugă, la manifestările prezentate, amplificările patogene induse de fenomenele imune.

Competența imunologică fetală, așa cum arată Altshuler, începe din săptămîna a X-a de gestație. Conceptul efectului defavorabil al apariției competenței imunitare fetale a fost formulat de Silverstein, în 1967, pentru lues și toxoplasmoză și completat de Simons, în 1968, pentru rubeolă.

Sechestrarea intracelulară împiedică extensia leziunii distructive, limitînd aria de afectare patologică.

Odată cu conturarea imunocompetenței fetale, modificările imunopatologice placento-fetale pot îmbrăca un aspect sever.

Maturizarea funcțională a limfocitului T, ce are loc către sfîrșitul sarcinii și în perioa-

Scanned with OKEN Scanner

da neonatală, face ca efectul lezional să fie localizat în anumite teritorii, împiedicînd extinderea leziunilor inflamatorii, întîlnite în faza de instalare a imunocompetenței.

Leziunile distructive fetale, întîlnite în infecțiile cu virusuri citomegalice, se caracterizează prin: vasculită necrozantă, determinată de infiltrarea masivă perivasculară, monocitară cu obstrucție parieto-vasculară, a cărei topografie și etape de desfășurare evolutivă sînt încă departe de a fi elucidate. Rezultanta obstetricală a acestor modificări lezionale este reprezentată de: avort, moarte intrauterină, naștere prematură, hipotrofie fetală, microcefalie, hepato-splenomegalie, hemoragii meningocerebrale, diverse forme de infecții neonatale.

**Patologia placentară.** Jakubowicz, în 1930, pare a fi primul autor ce descrie incluziile citomegalice ale peretelui vascular la un nou-născut decedat în primele 6—10 zile, prin infecție cu acest virus, nounăscut care prezenta tromboza venei ombilicale. Acest fenomen a fost pus în acel timp pe seama luesului.

Începînd cu anul 1950, cînd etiologia virală se conturează din ce în ce mai mult în cadrul patologiei embrio-fetale și neonatale aspectele patologice majore infecțioase au fost revizuite.

Le Page și Schraum, în 1958, descriu în infecțiile citomegalice infiltrația limfoplasmocitară la nivelul vilozității coriale.

Le Lang și colab., în 1960, descoperă incluzii intranucleare și virusul citomegalic în vilozitățile coriale, într-un caz de sarcină dusă la termen, cu făt decedat a treia zi după naștere, cu fenomene icterice și septice.

Pornind de la aceste cercetări, în literatură, apar numeroase studii ce conturează modificările morfopatologice placentare, al căror polimorfism lezional cuprinde:

— incluzii nucleare;
— infiltrate limfo-plasmocitare;
— edeme și hialinizare vilozitară;
— necroză vilozitară;
— tromboză vasculară;
— prezența vilozităților avasculare;
— prezența incluziilor de hemosiderină.

Corelarea patologiei placentare cu tabloul matern și aspectele evolutive ale sarcinii evidențiază lipsa oricărei înlănțuiri evolutive și prognostice, întîlnindu-se cazuri de patologie diversă feto-placentară fără afectare maternă, precum și situații în care modificările patologice placentare erau minime dar leziunile fetale îmbrăcau aspectul de modificări morfogenetice severe, ce culminau cu deces fetal.

Spectrul patologiei placentare în infecțiile cu virus citomegalic este foarte larg, diversitatea lezională explicîndu-se prin:

— vîrsta gestației în momentul în care s-a produs infecția;
— durata infecției;
— calea de contaminare placentară;
— masivitatea infecției materne;
— imunoreactivitatea maternă;
— imunoreactivitatea fetală.

Un alt fapt de importanță practică în diagnosticul morfopatologic este reprezentat de dinamica leziunilor citomegalice, care pot evolua de la modificări tipice pînă la leziuni distructive, ce nu mai permit nici o individualizare patologică, astfel că stabilirea corectă a semnăturii etiologice presupune o corelare clinică, inframicrobiologică și imunoserologică feto-placentară.

Modificările morfopatologice de tip distructiv caracterizează infecțiile citomegalică, herpetică, varicelică.

Macroscopic, în funcție de extensia, durata leziunilor, particularitățile imunoreactive materno-fetale, leziunile placentare pot merge de la placentă mare palidă, friabilă, edematoasă, pînă la placentă mică, fibrotică, organizată.

Modificările placentare de tip infecție vilozitară și edem recurent, cu sau fără patologie de circulație placentară, fără prezența unui suport etiologic infecțios,

Scanned with OKEN Scanner

imunologic, disgravidic, demonstrat, la o femeie cu patologie obstetricală încărcată, cum ar fi boala abortivă, prematuritatea, dismaturitatea, morți fetale inexplicabile, trebuie să orienteze investigația în direcția evidențierii unei agresiuni virale, în cadrul căreia un rol important este jucat de infecția citomegalică. Probabilitatea unei infecții virale nu trebuie, însă, să ne împiedice să investigăm o infecție luetică, a cărei frecvență și forme de exteriorizare îmbracă aspecte din cele mai variate.

**Patologia uterină.** Infecția citomegalică a colului uterin a fost evidențiată, în 1964, de Juidrok, iar Diosi, în 1967, izolează virusul din mucusul cervical.

Infectarea endometrială se realizează pe două căi: sanguină și ascendentă cervicală. Calea sanguină ar ține mai ales de particularitățile de contaminare de suprafață a structurilor mucoase cu componentă glandulară, cum ar fi celulele tubulare renale, glandele salivare. Din aceste structuri, virusul este eliminat pe cale urinară, salivară, vaginală.

Infecția ascendentă ține mai ales de contaminarea pe cale venerianã.

Cercetările efectuate de Weller și colab. au arătat că infecția cervicală de etiologie citomegalică asociată sarcinii este frecventă. Cauzele ce fac ca afectarea fetală în cursul sarcinii și parturiției să fie destul de mică, comparativ cu incidența infecției, sînt încă necunoscute.

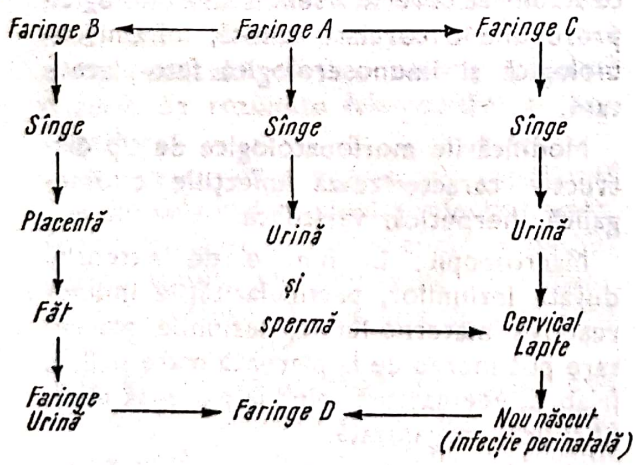



*Fig. 145.* — Căile de transmitere a infecțiilor cu virusuri citomegalice (după Benirsche și colab.).
A-purtător masculin; B-femeie gravidă seronegativă; C-femeie seronegativă ce devine ulterior gravidă; D-copil seronegativ.

**Corelația dintre infecția cu virusuri citomegalice și toxoplasmoză.** În anul 1966, Goodman și Maher au descris la un bolnav cu boală Hodgkin asocierea patologică a infecției citomegalice cu toxoplasmoză, fapt care a deschis seria unui șir lung de cercetări menite să fundamenteze bazele fiziopatologice ale acestei asociații. Cazurile descrise de autorii menționați, precum și celelalte cîteva semnalate ulterior în literatură, nu par a demonstra certitudinea acestei asocieri patogene, deși studiul a cuprins atît investigația morfologică, cît și serologică.

Interferențele imunologice și modalitatea restrînsă de răspuns morfologic celular fac ca la un examen insuficient, să se creeze confuzii etio-patogenice, cu numeroase implicații terapeutice.

Studierea modificărilor morfopatologice placentare și fetale de tip toxoplasmic în cazurile de avort spontan, fără prezența germenilor vegetanți sau chistici cu viraj imunologic, cu anticorpi fluorescenți, indirecți în titru de 1/256 și cu anticorpi pentru virusuri citomegalice în titru de 1/64 tratate corect pentru infecția toxoplasmică nu au rezolvat problema bolii abortive și a patologiei feto-placentare, deși serologic toxoplasmoza părea vindecată. Aceasta face ca interpretarea rezultatelor morfologice și serologice în cadrul patologiei reproducerii umane să fie foarte prudentă, în lipsa unei demonstrații certe a prezenței respectivului germen patogen.

**Aspecte epidemiologice.** Infecția cu virus citomegalic este mai frecventă în cadrul colectivităților și aglomerațiilor din secțiile de terapie intensivă, transplant renal și terapie intensivă la nou-născuți, contaminarea virală realizîndu-se prin intermediul, salivei, urinei, secrețiilor cervicovaginale. Cercetările pe colectivități de copii între 0—4 luni arată o incidență de

Scanned with OKEN Scanner

contaminare ce atinge 20% în primele 4 luni după naștere (fig. 145).

Hanshaw susține că din 50 000 de copii cu infecție citomegalică, născuți în S.U.A., în fiecare an aproximativ 5 000 prezintă diferite leziuni cerebrale, iar în Anglia aproximativ 800 de copii întîrziați mintal sînt tributari acestei infecții.

Aceste date disparate nu pot preciza totuși cu certitudine extensia epidemiologică a acestor infecții și consecințele embrio-fetale și postnatale.

**Diagnostic.** Diagnosticul de infecție citomegalică se pune pe baza studiilor citologice, virologice și serologice. Identificarea virologică necesită inoculare pe culturi tisulare a produselor patologice — salivă și urină. Testele serologice propuse, deși numeroase, sînt departe de a fi întru totul corespunzătoare. Testul de fixare a complementului este considerat pozitiv cînd are valori peste 1/8. Valoarea hemaglutinării indirecte este, de asemenea, controversată. Cercetarea concentrației IgM și IgA în cordonul ombilical al nou-născuților arată modificări ale fracțiunilor specifice, caracterizate prin creșterea concentrației lor. Studii de imunofluorescență indirectă au arătat că, în infecțiile asimptomatice, întîlnim deseori o negativitate a testelor, în timp ce în formele manifeste indicele de pozitivare este mult mai mare. Această diversitate a aspectelor seroimunologice explică dificultățile stabilirii unui diagnostic corect și a unei corelații etiopatogenice corespunzătoare.

**Mijloacele de prevenire și control.** În lipsa unor posibilități terapeutice, codificarea unor măsuri profilactice ce constau în respectarea riguroasă a normelor igienico-sanitare și antiepidemice de către personalul din blocul de nașteri, blocul operator, secțiile de nou-născuți, precum și instituirea unor măsuri corecte de educație sanitară în cadrul consultației prenatale, contribuie la diminuarea riscului embrio-fetal al acestei infecții. Idealul ar fi să dispunem de mijloace imunoprofilactice de tip vaccinare anticitomegalică sau imunoglobuline specifice.

## 3. Infecțiile cu virusuri Coxsackie

Virusurile Coxsackie sînt A.R.N. virusuri și fac parte din categoria enterovirusurilor alături de virusurile poliomielitei și ECHO. Diferențierea dintre grupurile A și B de virus Coxsackie se face pe baza testelor de patogenicitate la șoricelul nou-născut. Toate cele 6 tipuri ale grupului B cresc ușor pe culturi celulare, în timp ce puține din cele 24 de tulpini din grupa A cresc în culturi, cu ocazia izolării primare.

Actualmente se admite că, din cele peste 60 de tulpini enteropatogene umane din grupa virusurilor Coxsackie, par a juca un rol patologic numai virusurile B, tipurile 1 și 5.

Manifestările clinice sînt prezente numai în 25% din cazuri, restul formelor fiind asimptomatice. Modificările citopatogene, în cadrul infecției umane, se aseamănă cu cele de la șoarece, ele reprezentînd una din cazurile foarte importante ce intervin în determinismul miocarditei, a cărei frecvență atinge 8—9%. Leziunile se întîlnesc în toate straturile cordului, predominînd în miocard și pericard.

Tabloul clinic și ECG pot ajunge pînă la insuficiență cardiacă, tulburări de ritm, aspect ischemic, punînd probleme dificile de diagnostic diferențial.

Sindromul dureros abdominal, însoțit de tulburări dispeptice și de tranzit,

Scanned with OKEN Scanner

apare frecvent în aceste infecții. Modificările pancreatice, hepatice, alături de modificările nespecifice abdominale, pun probleme de diagnostic diferențial cu o serie de alte viroze.

Rezumînd multitudinea fenomenelor clinice, acestea pot fi prezentate în următoarea enumerare: miocardo-pericardite, pancreatite, pleuro-pneumonii, infecții ale căilor respiratorii superioare, erupții tegumentare, nevralgii intercostale, artropatii, sindrom hemolitic uremic, orhită, nefrită, hepatită etc.

**Patogenie.** Contaminarea virală determină colonizarea intestinului, de unde virusul, pe cale hematogenă, afectează sistemic diferitele organe, trecînd bariera placentară, producînd infecția fetală și evidențiindu-se în lichidul amniotic. Uneori, colonizarea intestinală rămîne cantonată la mucoasă și ganglionii limfatici, reprezentînd o sursă de excreție virală (purtători).

Diagnosticul infecției cu aceste virusuri presupune izolarea lui din gît, scaun, lichidele de exsudare, lichidul amniotic, țesuturi fetale, placentă.

Diagnosticul serologic are la bază reacțiile de fixare a complementului, determinarea anticorpilor neutralizanți, al căror titru este semnificativ la concentrații mai mari de 1/40, precum și evidențierea creșterii imunoglobulinelor M, specifice la făt.

Testele curente de laborator: V.S.H., hemoleucograma, proteinuria, lacticodehidrogenaza, transaminazele, fosfataza alcalină dau valori variabile, greu interpretabile.

Tratamentul profilactic cuprinde măsurile de prevenire a contaminării orale prin respectarea măsurilor de igienă.

Tratamentul curativ este simptomatic, neexistînd un tratament specific.

Riscul fetal este acela al infecțiilor virale, generalizate, el fiind concordant cu momentul contaminării, tipul contaminării, interrelația mecanismelor imune, fetale și materne.

## 4. Infecțiile cu virus herpetic

Virusul herpetic este un agent patogen ubicuitar, întîlnit la toate vîrstele, cu o frecvență ce merge de la 30—50% pînă la 90—95% din cazuri. Primoinfecția se realizează pe cale bucală în cursul unei rino-faringite și prin contact sexual. Perioada de incubație este în medie de o săptămînă, după care urmează, destul de frecvent, un puseu acut. După această primă infecție apare starea de latență cu puseuri acute, declanșată de diferite noxe: insolații, traumatisme, menstră, afecțiuni febrile, stres emotiv, sarcină etc.

Genul virusurilor herpetice cuprinde peste 25 de specii, foarte răspîndite la om și animale, grupate pe baza caracteristicilor structurale:

— genom cu structură D.N.A. cu greutate moleculară de $68 \times 10^6$ daltoni, incluzînd 200 de polipeptide;

— capsidă icosaedrică, cu 162 de capsomere;

— înveliș derivat din membrana celulei gazdă;

— multiplicare în mediu celular, cu formare de incluziuni greu de identificat la microscopul electronic (fig. 146).

*Herpes simplex* cuprinde 2 serotipuri virale, tipul I, oral sau labial, și tipul II, genital. Caracteristicile structurale și patogene ale celor două tipuri sînt incluse în tabelul I.

În categoria virusurilor herpetice, pe baza caracteristicilor menționate mai sus, sînt incluse următoarele tipuri:

— virusuri herpetice citomegalice;

Scanned with OKEN Scanner

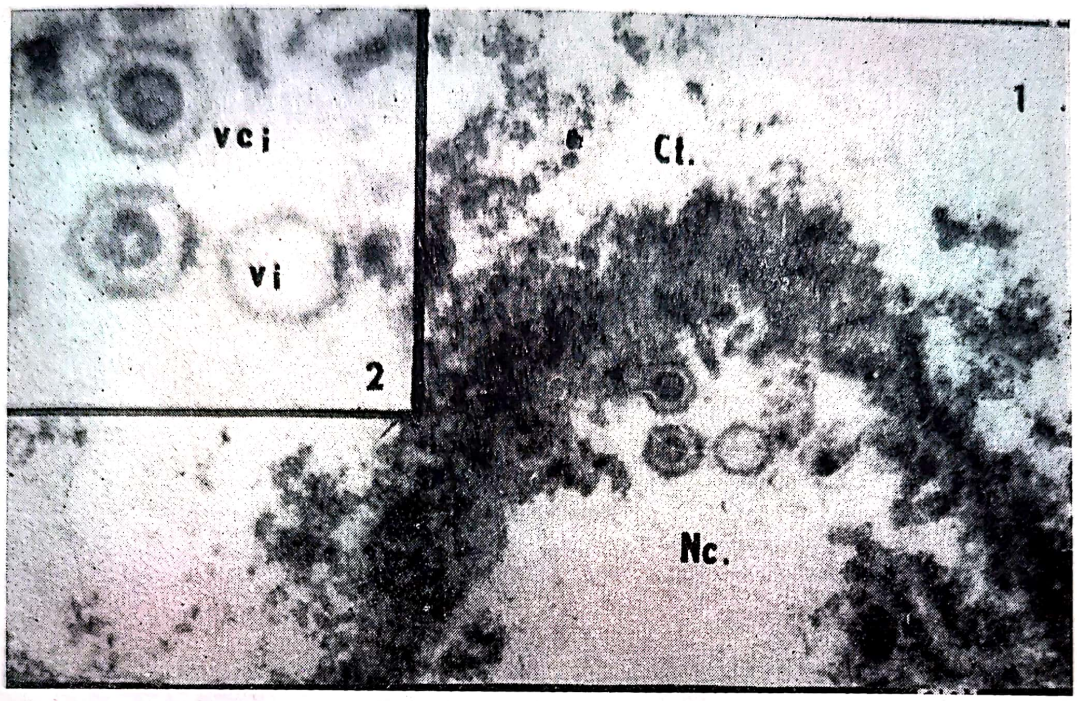



*Fig. 146.* — Virusul herpetic (ADN).

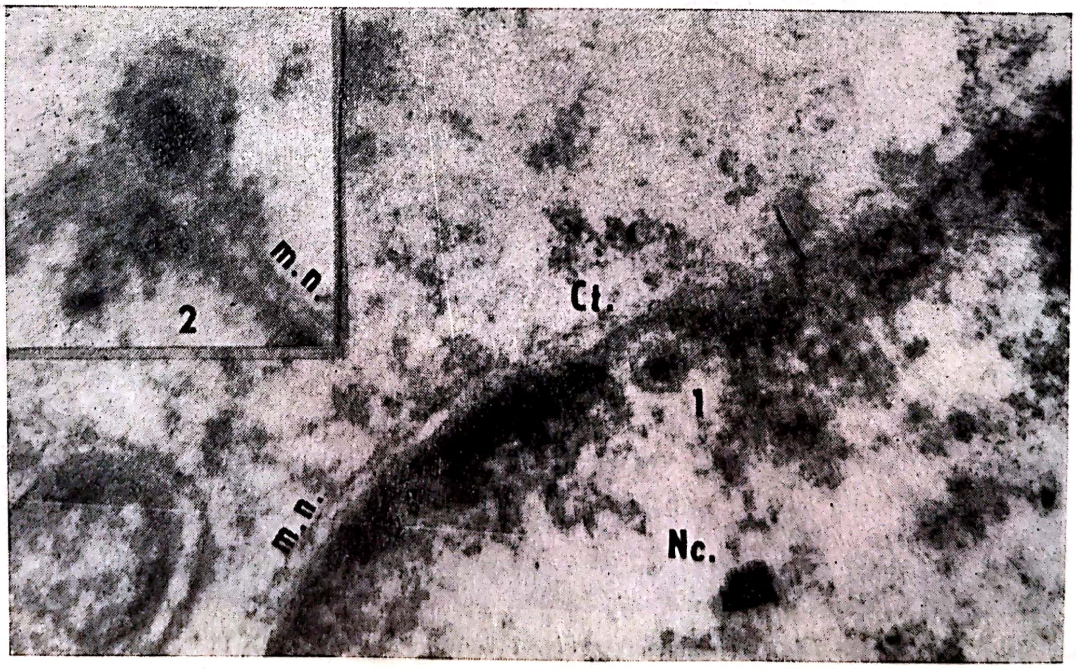



*Fig. 147.* — Procesul de maturare.
1-Virion cu înveliş capsidal sintetizat în nucleu *(Nc)* 2-Cîştigarea celui de al doilea înveliş pe seama membranei nucleare *(m.n.)*.

Scanned with OKEN Scanner

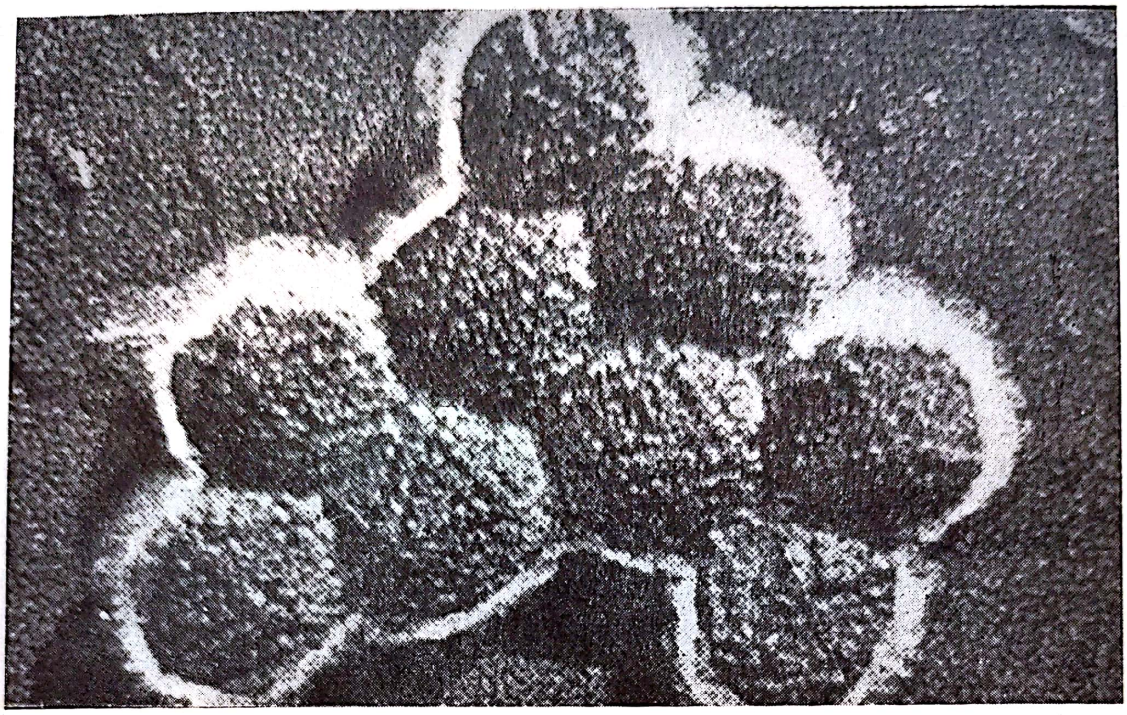


*Fig. 148*

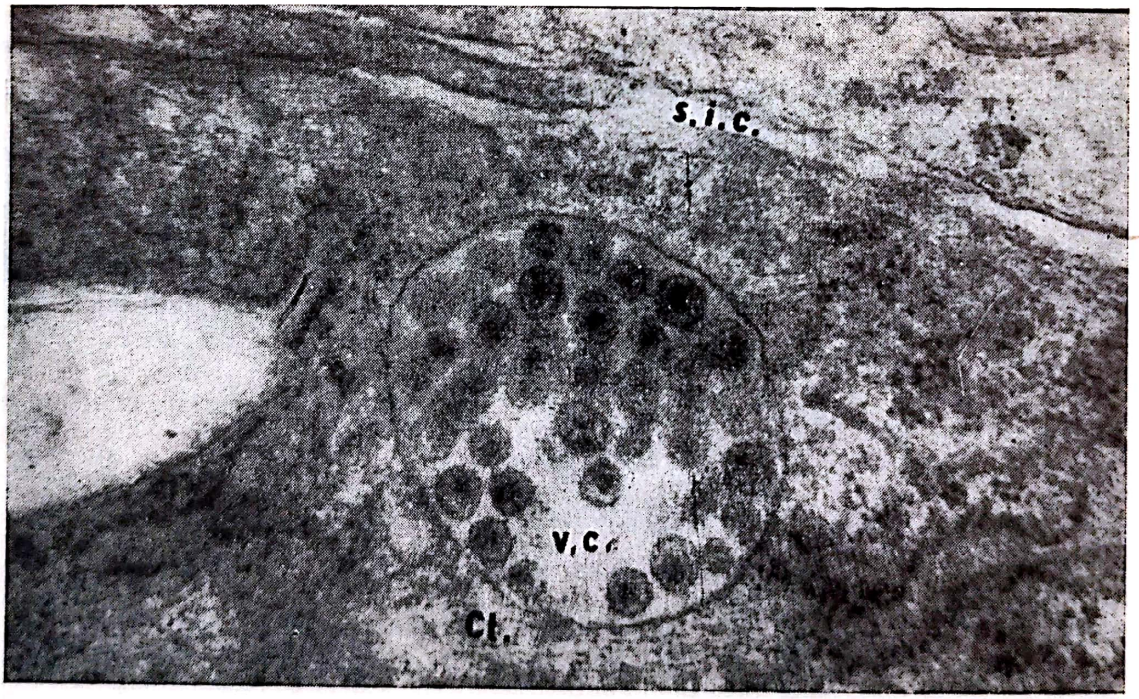



*Fig. 149*

*Fig. 148-149.* — Comparație infrastructurală între virusul herpetic și virusul sarcomului Rous (A.R.N.). Veziculă citoplasmatică *(v.c.)* cu virioni compleți migrînd spre spațiul intercelular *(s.i.c.)*.

Scanned with OKEN Scanner

*Tabelul 79*

**Caracterele diferențiale ale virusurilor herpetice I și II**

| Metoda de testare | Virus tip I | Virus tip II |
|---|---|---|
| Puterea patogenă naturală | Regiunea bucală | Regiunea genitală |
| Densitatea A.D.N. | 1 727 | 1 729 |
| G.C. % | 67 | 69 |
| Inhibiția prin heparină 100 mg/ml | Puțin sensibil | Foarte sensibil |
| Rezistența la temperatură | Termolabil | Foarte termolabil |
| Incubația la 40 °C | Multiplicare ușor încetinită | Multiplicare inhibată |
| Puterea patogenă experimentală | Puțin neurotropă | Neurotropă și inductoare de tumori maligne la hamster nou-născut |
| Culturi pe membrană corio-alantoidiană | Pustule cu ∅ sub 0,5 mm după 48 ore, atingere limitată la ectoderm în primele 48 de ore | Pustule cu ∅ mai mare de 0,5 mm după 48 ore, atingere a celor trei foițe embrionare |
| Intensitatea efectelor citopatice pe celule renale de iepure | ++++ | ++ |
| Natura leziunilor | Incluzii nucleare, leziuni proliferative | Sincițiale |
| Inocularea pe celulele renale de hamster a virusului iradiat cu raze ultraviolete | — | Transformare |

— virusurile varicelei și zonei;

— virusul Epstein-Barr observat în limfomul Burkitt, cancerul oro-faringian și presupus agent patogen al mononucleozei infecțioase.

Importanța acestor virusuri a crescut foarte mult odată cu demonstrarea multiplelor complicații infecțioase determinate, a rolului teratogen embrio-fetal, precum și odată cu elucidarea rolului oncogen.

Rolul oncogen, deși ipotetic pentru multe din ele, cum ar fi cazul virusului Epstein-Barr, este deovedit cu mare probabilitate pentru virusul herpetic de tip II, care se asociază frecvent cu cancerul de col uterin. În cadrul virusurilor citomegalice se conturează asocierea cu sarcomul Kaposi. Se mai descriu virusul maladiei Marek, ce determină neurolipomatoza difuză aviară, corelată antigenic cu virusul Epstein-Barr, precum și *Herpes virus Saimuri*, ce stă la baza limfomului malign al maimuțelor. Virusurile herpetice dau infecții latente, persistente, cu numeroase repercusiuni asupra tabloului imunopatologic al organismului. Virionul are o structură filamentară de tip D.N.A., acoperit cu o capsidă înconjurată de o anvelopă.

Infecția genitală cu virus herpetic a fost descrisă prima dată ca boală venerică de Unna în 1883, dar nu a fost acceptată decît după identificarea celor două tipuri herpetice de către Pauls și colab., în 1967, și Plummer și colab., în 1968.

Evidențierea certă a rolului epidemiologic jucat de cele două tipuri de virusuri s-a făcut între anii 1969—1971 de Nahmias și colab., Rowls și colab.

Virusul herpetic de tip I stă la baza localizărilor extragenitale, predominant buco-faringiene, în timp ce virusul de tip II determină leziuni genitale, tegumentare și mucoase (vaginale, cervicale și, cu mare probabilitate, endometriale). Contractarea unei infecții cu virus de tip II este variabilă, în funcție de factorii igienico-epidemiologici, rezistența organismului, afecțiuni intercurente. Incidența infecției pe eșantioanele internate în clinicile de dermatologie este de 4—7% pentru sexul

Scanned with OKEN Scanner

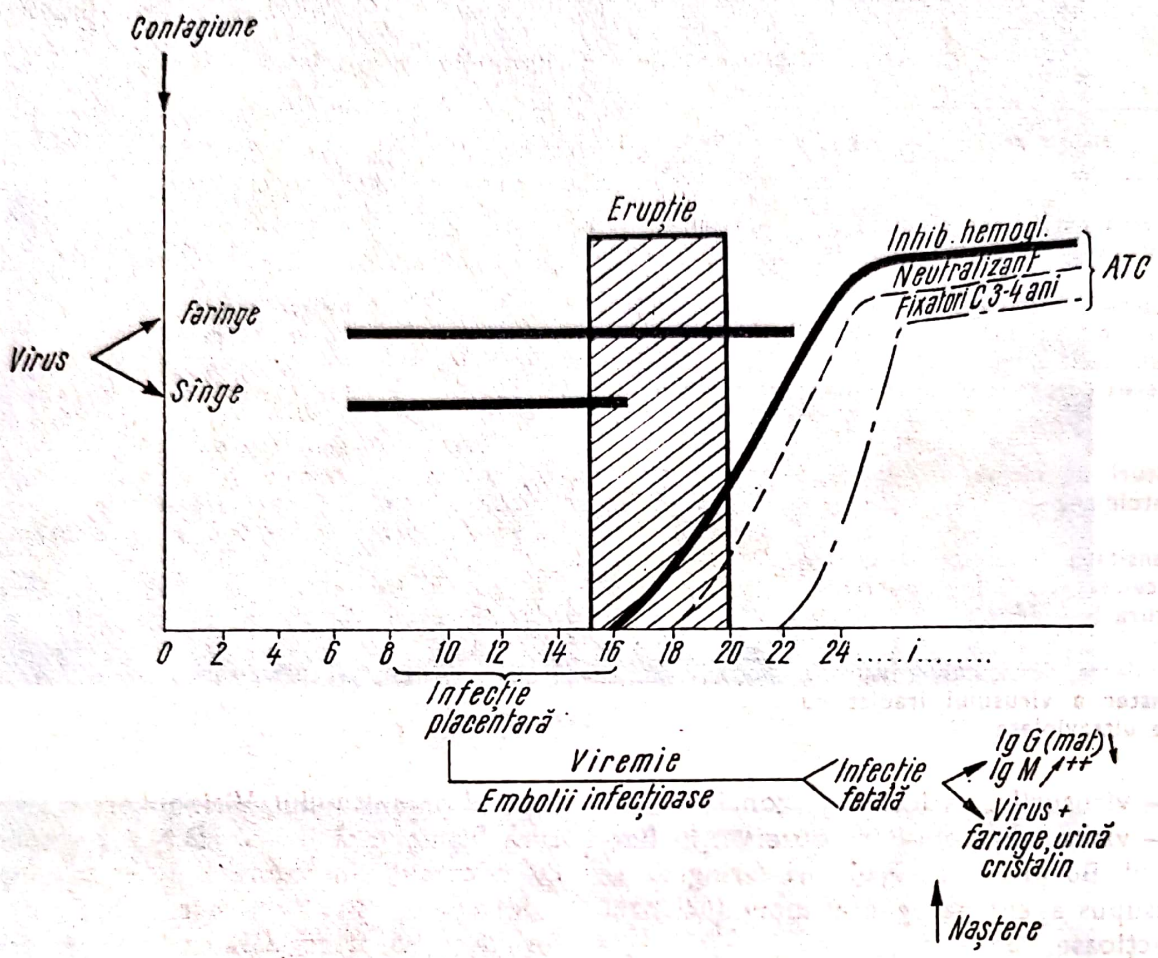



*Fig. 150.* — Infecția herpetică în cursul graviditățiі și consecințele clinice și imune, materne și fetale.

masculin și 5—8% pentru sexul feminin. Îmbolnăvirile la sexul feminin sînt determinate, în peste 95% din cazuri, de virusul herpetic de tip II. Frecvența maximă a îmbolnăvirilor este întîlnită la vîrstele de 25—35 de ani, pentru femei, și 20—25 de ani, pentru bărbați.

Asocierea patologică cu alte afecțiuni veneriene reprezintă unul din punctele foarte dezbătute în literatura de specialitate. Dacă pentru sexul masculin nu se acceptă asocierea gonoreei cu virusul herpetic de tip II, în schimb pentru sexul feminin această asociere pare a fi destul de frecventă, mai ales în cursul sarcinii. De asemenea, se pare că asocierea tricomoniazei sau candidozei cu infecția cu virus herpetic este destul de frecventă.

Frecvența infecțiilor cu virus herpetic de tip II, precum și probarea din ce în ce mai evidentă a existenței purtătorilor cronici, cu excreție continuă genito-urinară, fără nici o simptomatologie clinică actuală sau în antecedente, impune o investigare mai extensivă a acestei patologii virale, dat fiind consecințele numeroase materne și neonatale.

Herpesul genital gestațional apare sub forme locale diferite cu predominanță lezională de tip veziculo-bulos, cu prezența a numeroase leziuni pseudoconfluente, ce afectează zonele cutaneo-mucoase și ariile

*Tabelul 80*

**Prezentarea sinoptică a manifestărilor clinice din infecția herpetică**

| Locul infecției | Tipul infecției | |
|---|---|---|
| | Primară | Recurentă |
| Bucală | Gingivo-stomatite | Herpes labial, erupții veziculare buco-faringiene |
| Genitală | Herpes genital | Formele lezionale genitale descrise |
| Oculară | Kerato-conjunctivită | Kerato-conjunctivită |
| Meningoencefalică | Encefalită acută, meningită aseptică, mielită ascendentă | Encefalită acută, meningită aseptică, mielită ascendentă |
| Tegumentară | | |
| Localizat | Herpes traumatic | Herpes traumatic |
| Generalizat | Eczemă herpetică | Eczemă herpetică |
| Viscerală | Erupții și leziuni necrotice viscerale difuze (hepatice, pulmonare, renale etc.) | Erupții și leziuni necrotice viscerale difuze (hepatice, pulmonare, renale etc.) |

de vecinătate genitale, genito-crurale și perineale, prezentînd de asemenea o serie largă de modificări lezionale cum ar fi:

— leziuni erozive circinate, confluente, cu prezența de depozite difteroide sau secreții muco-purulente, ce pun problema diagnosticului diferențial cu luesul secundar și forma exulcerativă a șancrului moale;

— edem vulvo-vaginal, moale, albicios, translucid, confundat, deseori, cu leziunile de disgravidie;

— modificări dermo-epidermice nespecifice, cu asociere de fenomene alergice de intensitate marcată;

— lipsa oricărei leziuni specifice patognomonice, deoarece, cel mai adesea, modificările lezionale dermo-epidermice sînt mascate de scurgerile nespecifice gestaționale.

O afecțiune ce ridică probleme de diagnostic diferențial cu herpesul genital este ulcerul vulvar acut Lipschütz, sau aftoza vulvară, ce are etiologie virotică. Inițial s-a atribuit bacilului *crassus*, pentru ca ulterior să se demonstreze că de fapt el reprezintă un germen de suprainfectare.

Actualmente se admite că aftoza vulvară intră în cadrul patologiei aftoase cutaneo-mucoase.

Pe lîngă modificările lezionale, sub diversele lor forme de prezentare, de la nivelul porții de intrare, infecția herpetică, mai ales cea cu virus de tip II, este responsabilă de modificări patologice materno-fetale, recidivante sau generalizate.

Infecția produsului de concepție poate avea loc atît în cursul evoluției sarcinii și al desfășurării travaliului, cît și în perioada neonatală. Contractarea unei infecții în cursul trimestrului I dă naștere, frecvent, la avorturi spontane, cu o frecvență de 50—60%, față de 12—14% incidența avortului spontan la populația neinfectată. Rolul abortiv pare a fi valabil mai ales pentru primoinfecție. Acțiunea patogenă este complexă, ea exercitîndu-se atît asupra fătului, cît și asupra placentei, compromițînd viabilitatea oului.

Infecțiile dobîndite în trimestrele II și III dau naștere la modificări patologice fetale diverse, de tip microcefalee, calcificări cerebrale, microftalmie, erupții veziculare cutaneo-mucoase, septicemii ce pot culmina cu moartea fătului în cavitatea uterină. Celelalte virusuri din grupa herpetică, cum ar fi varicela, zona, Epstein-Barr, dau leziuni diferite, mergînd de la forme subclinice pînă la diferite manifestări patologice, ce pot afecta, în grade diverse,

Scanned with OKEN Scanner

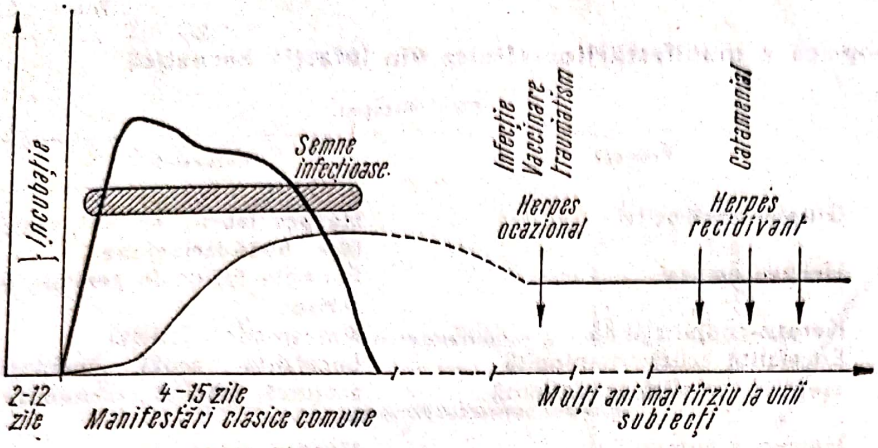



*Fig. 151.* — Aspectele evoluției clinice în infecția herpetică.

viabilitatea fătului și organizarea morfologică și biochimică funcțională.

**Formele diseminate ale infecțiilor herpetice.** Polimorfismul lezional și clinic al infecțiilor cu virusuri herpetice s-a conturat din ce în ce mai mult în ultimii 5—6 ani.

În 1969 este descrisă, pentru prima oară, infecția hepatică severă a adultului de etiologie herpetică. Această formă apare pe organisme adulte cu deficiențe imunologice, mai rar pe organisme normale.

Clinic se caracterizează prin febră, adinamie progresivă care poate ajunge la letargie, hepatomegalie, dureri în hipocondrul drept, icter și creșterea nivelului seric al enzimelor de citoliză.

Diagnosticul infecției diseminate ale adultului se bazează pe examenul morfologic, virologic și serologic.

Generalizarea infecției, cu afectare hepatică, meningeală, pulmonară, este precedată de erupții difuze cutanate și mucoase.

Infecția herpetică generalizată se întîlnește mai ales la nou-născuți și copii, ea reprezentînd forma severă a infecției primare și exteriorizîndu-se prin diferite aspecte clinice, ce merg de la forme inaparente, pînă la gingivo-stomatite toxice cu febră, erupții bucale, limfadenopatii. Alteori, tabloul clinic este al unei stări toxico-septice, eruptive, rebele la tratament, cu conturarea în cadrul acestei stări a diferitelor alterări viscero-parenchimatoase de tip bronho-pneumonic, meningo-encefalitic, hepato-nefretic. Tot în cadrul formelor generalizate ale infecției herpetice neonatale întîlnim asocierea sindromului febril cu erupții bucale și limfadenopatii.

Infecția herpetică recurentă, labială, nazo-labială reprezintă forma cea mai frecvent întîlnită în patologia adultului. La nou-născuți și copii, infecția generalizată cuprinde leziuni eruptive, diseminate, meningo-encefalită, hepatită severă și manifestări de tip coagulare intravasculară diseminată (fig. 151).

**Aspecte epidemiologice.** Virusul herpetic uman are o distribuție largă, de aceea contractarea infecției are loc în cursul primelor perioade de evoluție postnatală, virusul avînd predilecție pentru structurile ectodermice, deși frecvent invazia infecțioasă poate fi generalizată, afectînd structurile derivate din toate cele trei foițe embrionare. Contagiunea se realizează pe cale bucală sau sexuală cu o perioadă de incubație între 2—12 zile. Primoinfecția este cel mai adesea inaparentă clinic, virusul localizîndu-se în ganglionii limfatici de drenaj al focarului infecțios de unde, în ciuda prezenței anticorpilor de neutralizare, o serie de stimuli intercurenți pot determina reactivarea focarului inițial.

Reinfecția presupune apariția elementelor patologice în alte zone decît în cea de

primoinfecție, ea fiind determinată fie prin contaminare exogenă, fie prin reactivare endogenă.

Aspectele seroimunologice actuale, care atestă prezența anticorpilor neutralizanți chiar în cazul reinfecțiilor, pun problema interpretării prin prisma variabilității antigenice sau prin prisma patologiei mecanismelor imunitare celulare.

În diseminarea infecției virale herpetice un rol important îl joacă lipsa de respectare a măsurilor igienico-sanitare, carențele nutritive, deficiențele imunologice intercurente etc.

**Patogeneză.** Infecția primară cu virus herpetic este urmată de replicarea acestuia la poarta de intrare cu afectarea, în grade diferite, a ganglionilor regionali. Un răspuns imunitar adecvat determină localizarea infecției la acest nivel, în timp ce în lipsa acestuia asistăm la diseminarea infecției cu apariția viremiei și dezvoltarea unor leziuni de intensitate și gravitate diferită — hepatice, renale, meningo-encefalitice. Diseminarea lezională se realizează pe cale neurală și hematogenă. Patogeneza infecției herpetice recurente este foarte discutată, existînd dovezi indirecte cu privire la colonizarea ascendentă a fibrelor nervoase și localizarea secundară în ganglionii nervoși sateliți acestor fibre, unde virusul poate persista în stare neinfectantă sau sub forma înglobării genomului în cadrul structurii genomice a gazdei. *Triger*-i diverși pot determina activarea acestor forme cu apariția afecțiunii recurente prin distribuție retrogradă. Acest mecanism a fost demonstrat pentru infecțiile cu virus herpetic la șoareci și iepuri, la care s-a putut izola virusul în ganglionii nervoși, sateliții ariilor de infecție recurentă.

Alt mecanism patogenic discutat în cadrul infecției recurente ar ține de persistența sub forma unei inflamații cronice în deplin echilibru cu mecanismele de apărare, care se reactivează cu ocazia diferitelor agresiuni intercurente.

În concluzie, recurența pare a ține atît de mecanisme de autoinoculare, cît și de reinfecții.

Leziunile fundamentale sînt reprezentate de vezicule tegumentare și mucoase, formate ca urmare a proceselor de inflamație și necroză tisulară. Baza și marginile veziculelor conțin incluzii intranucleare și celule multinucleate gigante.

Prezența celulelor multinucleate gigante, în cadrul leziunilor veziculare, este patognomonică pentru infecțiile virale cu *Herpes simplex* și varicela-zoster. Diferențierea acestor entități patologice se realizează pe baza coroborării aspectelor epidemiologice, clinice și eruptive.

În formele meningo-encefalitice ale infecției herpetice întîlnim procese de necroză, hemoragii punctiforme, dispuse mai ales perivascular, și infiltrat limfo-monocitar, intraparenchimal și meningeal. Studiul morfologic al leziunilor de la acest nivel evidențiază incluzii intranucleare și, uneori, prezența celulelor gigante multinucleate.

## Tratament

*Profilactic.* Investigațiile epidemiologice au arătat că, frecvent, prin cercetarea sistematică, citologică, tip Papanicolau, a conținutului cervico-vaginal este posibilă depistarea, în peste 90—95% din cazuri, a infecției herpetice, pe baza modificărilor citopatologice. Nahmias și colab. dau o frecvență de 1% a infecțiilor herpetice genitale asociate sarcinii, susținînd că în 43% din cazuri infecția este inaparentă clinic, în timp ce în lăuzie, formele inaparente clinic pot ajunge pînă la 80% din cazuri. Formele inaparente clinic și dificultățile stabilirii diagnosticului fac foarte dificilă aplicarea unei profilaxii eficiente. De aceea, se impune ca în cadrul consultației profilactice, efectuată în cursul sarcinii, pe baza calendarului de dispensarizare al M.S., la cazurile ce prezintă infecții marcate vulvo-vaginale, leziuni veziculare unice

Scanned with OKEN Scanner

sau confluente, eroziuni asemănătoare celor herpetice să fie cercetată cu atenție citologia tip Babeș-Papanicolau, pentru depistarea patologiei citopatice herpetice. Alte măsuri profilactice cuprind corectarea anemiilor, a carențelor nutritive, cu raționalizarea alimentației și supravegherea atentă a tuturor parametrilor gestaționali. Respectarea riguroasă a măsurilor de igienă gravidică, generală și genitală, joacă un rol important în profilaxia infecției herpetice.

*Tratamentul curativ* este departe de a fi generalizat în practică. Medicația existentă de tip idoxiuridină (5 iodo-2-deoxiuridină), citozinarabinozidul, adeninarabinozidul, folosite într-o serie de cazuri de infecție generalizată, dau accidente toxice, iar mînuirea lor în sarcină și la nou-născuți trebuie făcută cu foarte mari precauții, neexistînd pînă la ora actuală o standardizare a tratamentului, deși rapoarte publicate de eșantioane restrînse dau o serie de precizări terapeutice. Dozele de citozinarabinozid și adeninarabinozid sînt cuprinse între 10—20 mg/kilocorp/zi, administrarea făcîndu-se în perfuzie, eșalonată pe o perioadă de 12 ore, timp de 10—15 zile. Succesul tratamentului este corelat cu precocitatea instituirii lui și cu o individualizare corectă.

Efectele secundare ale antibioticelor antivirale constau în depresie medulară, imunosupresie, toxicitate celulară, fenomene ce stau la baza apariției diverselor complicații metabolice, infecțioase, hematologice.

Conduita obstetricală în infecția cu virus herpetic genital este foarte controversată. Un studiu pe 12 mame cu infecții herpetice, care au născut pe cale naturală la un interval de peste 6 ore de la ruptura spontană a membranelor, a evidențiat apariția infecției neonatale în 5 cazuri (42%). Pe 22 de cazuri de femei cu infecție genitală în momentul nașterii, la 7 s-au constatat complicații grave neonatale, ce nu par a fi legate de prematuritate sau de nivelul anticorpilor în sîngele cordonal în momentul nașterii. Infecția produsului de concepție odată apărută este însoțită de deces într-o proporție de 75—90%.

Infectarea nou-născutului pare a se realiza după 4—6 ore de la ruptura spontană a membranelor. O altă modalitate de infectare neonatală este reprezentată de contagiunea maternă în cursul manipulărilor postnatale. Aceste modalități diferite de contaminare, precum și lipsa unor metode standardizate eficiente profilactice și curative, se repercutează și asupra conduitei obstetricale în momentul nașterii.

În cazurile de infecții herpetice genitale diagnosticate cert se propune de majoritatea autorilor rezolvarea nașterii prin operație cezariană, înainte de scurgerea intervalului de 6 ore de la ruperea spontană a membranelor. Această conduită este foarte controversată, deoarece datele existente nu pot certifica incidența infecției herpetice neonatale în cazul nașterii pe căi naturale, la mamele cu infecție genitală.

Un alt element ce îngreunează adoptarea unei conduite este reprezentat de posibilitatea infecției transplacentare sau a contaminării în cursul primelor 4—6 ore după ruperea spontană a membranelor în cazurile cu ruptură prematură de membrane. Aceste două modalități de contaminare explică o serie de eșecuri observate în practica obstetricală, cînd deși operația cezariană a fost făcută în timp util, pe membrane intacte sau în primele 4—6 ore de la ruperea spontană a membranelor, au fost observate infecții neonatale de gravitate asemănătoare celor observate la cazurile cu naștere pe căi naturale.

Observațiile practice corelate cu investigațiile virologice și serologice fac ca, în etapa actuală, rolul profilactic al operației cezariene să fie departe de a fi conturat. Lipsa unei profilaxii eficiente prin operație cezariană determină o varietate de conduite mergînd de la acceptarea nașterii pe căi naturale, cu toate riscurile ei, pînă la efectuarea operației cezariene

Scanned with OKEN Scanner

în momentul depistării prezenței infecției active, cu condiția ca fătul să întrunească criteriile de maturitate impuse de adaptarea la viața extrauterină.

Nici cezariana profilactică în plin puseu infecțios activ nu înlătură totdeauna pericolul infecției neonatale.

Ca o concluzie a acestor observații, atitudinea ce trebuie adoptată constă în acceptarea nașterii pe căi naturale, cu o dirijare corespunzătoare și cu minimum de traumatism materno-fetale în cursul travaliului.

Măsurile cele mai eficiente sînt reprezentate în prezent de reducerea incidenței infecțiilor active la gravide pe baza folosirii tuturor posibilităților profilactice, igienico-antiepidemice.

**Cancerul de col uterin și infecția herpetică cu virus de tip II.** Cercetările de histopatologie și genetice existente par a susține o secvență evolutivă leziională cervicală, ce constă în parcurgerea etapelor: displazie, carcinom **in situ**, carcinom invaziv.

Investigații epidemiologice au demonstrat că un debut precoce al vieții sexuale, lipsa de respectare a igienei sexuale, sexualitatea cu parteneri multipli și, probabil, lipsa practicării circumciziei la multe grupuri de populație ar juca un rol important în creșterea frecvenței cancerului cervical. Cercetări serologice au demonstrat o asociație patogenică între cancerul de col uterin și infecția cu virus herpetic de tip II. Studii pe femei cu infecții herpetice au arătat o creștere a frecvenței patologiei anaplazice de la 4% la 25%. De asemenea, cercetarea serologică a anticorpilor antivirus herpetic de tip II arată o creștere a concentrației și frecvenței de la 35% în populația de control la 70—95% în formele de neoplasm cervical preinvaziv și invaziv.

Cercetări cu anticorpi fluorescenți par, de asemenea, a susține asocierea leziională a infecției herpetice de tip II, cu cancerul de col uterin, element dovedit de altfel și prin culturi de celule provenite de la cazuri de neoplasm de col, care au pus în evidență acest virus.

Corelarea datelor de observație clinică, epidemiologică, citologică, imunologică și pe culturi de țesuturi cu datele din patologia experimentală permit afirmarea posibilității asocierii patogene a infecției cu virus herpetic de tip II cu neoplasmul de col uterin. Alte dovezi sînt aduse de prezența antigenului viral în celulele anaplastice, inducția modificării maligne de către virus pe culturi de țesut uman, similitudinea structurii antigenice între celulele derivate din neoplasmul de col și cele modificate prin infecție experimentală.

# 5. Infecția gripală

Infecția cu virus gripal A sau B rămîne una din problemele dificile privind controlul epidemiologic și imunologic în practica obstetricală datorită particularităților comportamentului acestor virusuri.

Particularitățile antigenice ale respectivelor virusuri sînt legate de o serie de dificultăți privind prepararea unor vaccinuri specifice active, de aceea, date fiind particularitățile respective, vaccinurile vor fi adaptate fiecărui episod endemico-pandemico-epidemic, în concordanță cu datele de investigare virologică și imunoserologică. Cele două tipuri de virusuri au structură antigenică diferită, iar în cadrul fiecărui tip există diferențe de structură antigenică de suprafață, ceea

ce conferă similitudine sau identitate de conexiune virologică și epidemiologică. În decursul diferitelor epidemii asistăm la variații ale structurilor antigenice, ce pot fi progresive sau bruște, de extensie variabilă, permițînd recunoașterea diferitelor subtipuri și familii de virusuri gripale. Termenul de gripă cu virus A derivă de la antigenul de tip asiatic, izolat în epidemiile respective, care cuprinde grupele A1 și A2. Investigația complexă prin hemaglutinare și neuraminidază a dus la identificarea unei serii de subtipuri în grupul virusurilor tip A, fie că este vorba de A1, fie că este vorba de A2. Variabilitatea antigenică a virusurilor B este mai puțin complexă decît a celor din grupul A, unde întîlnim mai ales variații globale, fără prezența unor variații tranzitorii succesive.

**Aspecte istorice.** O cercetare efectuată de Hirsch arată că în perioada 1173—1875 au fost aproximativ 299 epidemii de gripă cu o frecvență de succesiune la interval de 2—4 ani. Prima pandemie apare în jurul anului 1580. În secolele XVIII și XIX, incidența infecțiilor epidemice și pandemice, așa cum atestă datele istorice, pare a fi fost mult mai mare. În ultimii ani, cercetările sero-epidemiologice au permis precizarea evoluției istorice a variabilității antigenice, care avea la bază schimbarea structurii virale, condiționată de mecanismele imune apărute după o primoinfecție.

Evaluarea datelor istorice de cercetare epidemiologică și serologică permite afirmarea existenței a două tipuri de virusuri, A și B. Se discută un al treilea tip de virus, de tip C, izolat de Francis și colab. în 1950, deși o serie de cercetări efectuate de Kendal și Melnik nu au confirmat aceste date.

**Aspecte epidemiologice.** Prima epidemie consemnată apare în 1847, cînd William Farr descrie epidemia londoneză, caracterizată printr-o mortalitate foarte mare, ceea ce-l determină pe autor să introducă noțiunea de exces de mortalitate prin gripă și pneumonie, care reprezintă un indice destul de fidel în determinismul severității și extensiei epidemice a afecțiunii. Pornind de la aceste date, într-o serie de țări se preconizează raportarea în cadrul deceselor, într-o rubrică specială, a celor datorate gripei-pneumoniei.

Un studiu colaborativ, efectuat de O.M.S., în 1970, privind incidența și morbiditatea epidemică prin gripă în 13 țări cu distribuție climatică și geografică diferită, cu cercetarea pe baza computerelor a rezultatelor, permite susținerea conceptului de exces de mortalitate prin boli respiratorii ca element orientativ de incidență epidemiologică gripală, comparativ cu termenul de mortalitate globală. Acest studiu este în curs de extindere iar rezultatele sale vor permite formularea unor criterii de investigare și dispensarizare epidemiologică în vederea prevenirii morbidității și mortalității prin infecții gripale.

Investigarea epidemiologică va lua în considerare aspectele de morbiditate clinică, confruntate cu datele cercetărilor serologice și de identificare virologică.

Izolarea virusului gripal este foarte importantă în cursul unei epidemii, deoarece, în funcție de particularitățile antigenice și de patogenicitate, se pot preconiza măsurile de vaccinare și de profilaxie a complicațiilor secundare.

Mortalitatea și morbiditatea în cursul diferitelor epidemii, începînd din 1887 pînă în 1956, oscilează foarte mult, în funcție de extensia respectivei epidemii și de particularitățile patogene ale tulpinei virale. În cursul epidemiei din 1918—1919, ce a avut un caracter pandemic, au fost înregistrate un număr de aproximativ 20 000 000 de decese. Epidemiile din 1918—1957 și 1968 au arătat o incidență a infecției de 10—50% din populație. Diseminarea infecției se

Scanned with OKEN Scanner

realizează în diferite forme, mergînd de la aspecte endemice limitate pînă la forme epidemico-endemice, cu o incidență a cazurilor manifeste clinic ce nu depășesc 10—15%. În cadrul epidemiilor cu virusuri de structură antigenică modificată (nouă), cum au fost cele din 1957 și 1968, în cursul primelor luni asistăm la o extensie a formelor severe de îmbolnăvire clinică, ce pot cuprinde 20—30% din populație de aceea se impune o mare rigurozitate în diagnosticarea fiecărui caz de infecție respiratorie pentru a evita extinderea gripei. Depistarea precoce printr-o anchetă epidemiologică și investigație clinică corectă permite limitarea diseminării infecției. Contaminarea unei metropole sau a unei țări poate fi realizată în decurs de cîteva săptămîni, dată fiind contagiunea mare și diseminarea extensivă prin intermediul bolnavilor cu forme ușoare sau medii, ce continuă să-și mențină preocupările. În aceste cazuri, nerespectarea regulilor de igienă și profilaxie, precum și lipsa de control prin imunizare pasivă, creează premise pentru o diseminare rapidă a infecției.

**Patogeneză.** Virusul se localizează în căile respiratorii superioare, transmiterea făcîndu-se pe cale aeriană. Neuraminidaza virală scade vîscozitatea mucusului de suprafață, transformîndu-l într-o secreție fluidă și descoperind receptorii de membrană. Lichefierea mucusului permite facilitarea extensiei virusului în tractul respirator și împiedică eliminarea prin mecanism celular. Hemaglutinina virală se combină cu structurile complementare mucoproteice, de la nivelul secrețiilor mucoase, perturbînd de asemenea mecanismele de apărare de suprafață. A doua etapă constă în penetrația intracelulară a virusului, sinteza și multiplicarea ARN viral, cu eliberarea virusurilor sintetizate prin intermediul neuraminidazei.

Rezumînd etapele contaminării cu virus gripal, acestea cuprind contaminarea-adsorbția-penetrația celulară-sinteza intracelulară și eliberarea extracelulară cu reluarea în continuare a ciclului.

Ciclul evoluției virale infectante este foarte rapid, astfel încît contaminarea întregului arbore respirator și a plămînului se realizează în primele 24—48 de ore, pentru ca după 72 de ore să asistăm la o scădere a contagiozității, tot așa de brutală precum a fost și contaminarea.

Perioada de incubație este de aproximativ 24—36 de ore, iar după 48 de ore apar primele manifestări clinice. Aspectul brutal al infecțiozității și limitării acesteia țin de creșterea mecanismelor imunitare, traheo-bronho-pulmonare, în cadrul cărora interferonul joacă un rol important. Manifestările celulare apar după aproximativ 36—42 de ore de la necroza și descuamația epiteliului, care pot cuprinde totalitatea structurilor, pînă la membrana bazală. Structurile subepiteliale sînt afectate în grade și extensie diferite, iar modificările morfopatologice constau în edem, infiltrate hemoragice și slab exsudat celular. În cazurile cu evoluție fatală modificările patologice bronho-pulmonare sînt foarte pronunțate, cu extensia transformărilor citopatice, evidențiate prin necroză, hemoragie, tromboză și infiltrație leucocitară. În unele cazuri, se întîlnesc modificări de tip membrană hialină, supraadăugarea complicațiilor bacteriene, în special cu stafilococi coagulazopozitivi. Vindecarea se realizează prin procese de regenerare și hiperplazie epitelială, cu punct de plecare structurile celulare bazale.

Cercetările virologice efectuate pe voluntari sau pe cazuri cu evoluție gravă au demonstrat că, în majoritatea cazurilor, diseminarea virală se limitează la structurile respiratorii, existînd totuși o serie de cazuri de diseminare extrarespiratorie, pe cale hematogenă, probabil prin intermediul structurilor leucocitare sau eritrocitare. Aceste cazuri sînt cele ce prezintă importanță epidemiologică în cadrul infecției gripale apărută în cursul sarcinii.

Scanned with OKEN Scanner

**Imunitate.** Procesele de apărare antivirală, în general, și antigripală, în special, sînt complexe, ele ținînd de o serie de factori, cum ar fi factorul umoral nespecific, cunoscut sub denumirea de β-inhibitor, care este o structură proteică termolabilă, anticorpii de neutralizare ce difuzează transmucos precum și imunoglobulinele de secreție de tip IgA 11 S a căror concentrație joacă rol în profilaxia infecțioasă, așa cum s-a demonstrat prin cercetări cantitative.

În concluzie, mecanismele de protecție de la nivelul porții de intrare cuprind o linie defensivă reprezentată de IgA de secreție, o a doua linie defensivă reprezentată de componentele seroimune IgA, IgG și o a treia linie, reprezentată de structurile celulare și proteice umorale nespecifice. Durata procesului de imunitate naturală este evaluată în jurul a doi ani cu variații limită între 1 și 4 ani. Această durată scurtă stă la baza reîmbolnăvirilor periodice și a lipsei unei imunități de durată. Evaluarea corectă a duratei imunității postinfecțioase este greu de făcut, date fiind particularitățile seroantigenice ale diferitelor tulpini, precum și diferența dintre rezultatele din spitale și cele din clinică. Se pare că protecția conferită de o primă îmbolnăvire diferă în funcție de răspunsul imunologic al populației, de masivitatea infecției, de vîrsta la care a survenit infecția. Cunoscute fiind labilitatea și variabilitatea mecanismelor de răspuns imun din perioada copilăriei se conturează o serie de aspecte clinico-epidemice și de protecție imună specifice acestei grupe de vîrstă.

**Importanța infecției gripale în patologia obstetricală.** Rolul acestei viroze în patologia de gestație este foarte greu de evaluat. Deși a fost dovedit transferul transplacentar, efectul teratogen este departe de a fi admis de majoritatea autorilor.

Consecințele embrio-fetale în cazul contractării afecțiunii în cursul sarcinii, par a fi realizate mai ales prin mecanisme indirecte, de interesare a fenomenelor de adaptare gravidică, secundar tulburărilor metabolice, imunologice, hemodinamice și respiratorii induse în circulația maternă. Agresiunea din primul trimestru poate determina, în formele severe, întreruperea evoluției sarcinii prin intermediul modificărilor morfologice deciduo-trofoblastice de tip necrotic și hemoragic. În cursul celorlalte două trimestre, stigmatele fetale și feto-placentare par a fi mult mai reduse, deși cercetările existente sînt foarte discordante și nu permit elaborarea unor concluzii valabile. Contaminarea nou-născutului se realizează, însă, cu foarte mare ușurință în toate etapele, începînd din momentul expulziei pînă la sfîrșitul perioadei neonatale, în cazul în care nu sînt respectate cu rigurozitate măsurile profilactice. Infectarea neonatală poate avea drept surse mama sau personalul de îngrijire. Manifestările respiratorii îmbracă uneori forme severe, deși datele raportate în literatură arată o evoluție benignă. Atenție mare trebuie acordată prevenirii suprainfecțiilor și susținerii potențialului imunologic al nou-născutului.

**Măsuri profilactice și curative.** Prevenirea diseminării infecției gripale este foarte greu de realizat datorită particularităților epidemiologice ale acesteia, de aceea, se preconizează instituirea unor măsuri de control prin imunizare pasivă. Aceste măsuri de control vor fi adresate în primul rînd populației școlare și de la nivelul grădinițelor, care reprezintă sursa cea mai importantă de diseminare.

Dată fiind variabilitatea antigenică a virusului gripal, realizarea unei protecții prin vaccinare a întregii populații este practic imposibilă, de aceea se propune numai imunizarea populației receptive și a categoriilor de populație cu mare potențial de transmitere (copii, personalul din învățămînt, personalul medical, din transporturi etc.).

Scanned with OKEN Scanner

În cadrul vaccinării antigripale, actualmente se folosesc două tipuri de vaccinuri — unul cu virus omorît, altul cu virus viu atenuat. Aprecierea corectă a avantajelor şi dezavantajelor, deşi departe de a fi realizată, pare a înclina spre superioritatea celui cu virus viu atenuat.

În concluzie, realizarea unei profilaxii prin vaccinare este foarte greu de făcut, deoarece virusul se pare că persistă în formă latentă în intervalele epidemice, conturîndu-se un ciclu biologic complex de interferenţă umană, zoonozică şi aviară, care stă la baza salturilor de structură antigenică şi a infecţiilor pandemo-epidemice. Aceste variaţii antigenice fac ca profilaxia prin vaccinare să fie încă destul de puţin eficientă.

Tratamentul chimioterapic prin folosirea Amantadinei hidroclorice dă rezultate în cadrul infecţiilor cu virus tip A, dar este lipsit de eficienţă în cele cu virus tip B. În plus, acest drog este contraindicat în sarcină, de aceea nu se poate discuta despre posibilitatea unui tratament curativ în cursul sarcinii.

# 6. Hepatitele virale

În prezent, aşa cum recomanda şi O.M.S., în 1973, se admite existenţa a două hepatite virale:

— hepatita virală de tip A;

— hepatita virală de tip B.

Infecţia virală hepatică prezintă interes major în practica obstetricală, datorită răspîndirii largi, ineficienţei măsurilor profilactice şi curative, efectelor nocive embrio-fetale şi post-neonatale, imposibilităţii de punere la punct, cel puţin ipotetic, a unor metode eficace de profilaxie şi tratament.

Incidenţa îmbolnăvirilor de hepatită epidemică în cursul sarcinii variază foarte mult pe diferitele statistici, ea fiind apreciată între 0,05—0,15% născuţi vii.

**Aspecte virologice.** Descrierea cu precizie a caracteristicilor virusurilor hepatice este departe de a fi realizată, de aceea ne vom permite să prezentăm cîteva din aspectele admise în prezent.

Virusul A este un virus de talie mică, rezistă la căldură pînă la 56°C timp de 30 de minute, la congelare, cîţiva ani, rezistă de asemenea la o serie de agenţi chimici, cum ar fi eterul şi clorul. Din punct de vedere biochimic, este un A.R.N. virus. Virusul se elimină prin căile biliare şi fecale, contaminarea fiind orală, antigenicitatea discutabilă.

Aceste elemente fac ca încadrarea nosologică să suscite controverse dacă aparţine enterovirusurilor sau parvovirusurilor.

Virusul B, descoperit în 1964 de Blumberg şi colab. ca antigen Australia, deschide o nouă etapă în studiul hepatitei epidemice, prin demonstrarea caracterului infecţios al bolii şi stabilirea antigenicităţii.

Antigenul Australia este prezent în faza acută, dispare în convalescenţă; în 0,1—0,5% din cazuri persistă la purtătorii cronici.

Krugman a arătat, la om, că administrarea orală sau parenterală de antigen de suprafaţă (antigen HBs) determină hepatita epidemică de tip B.

Studiile pe cimpanzeu, care reprezintă animalul de referinţă în cercetarea experimentală a hepatitei epidemice, au arătat că virusul este cantonat în nucleul hepatocitului, iar antigenul HBs a fost evidenţiat prin imunofluorescenţă în citoplasmă. Cercetările *in vitro*, pe hepatocite umane şi embrion de şoarece, sînt promiţătoare.

Scanned with OKEN Scanner

Cercetările electronomicroscopice au arătat că antigenul HBs se prezintă sub trei tipuri morfologice:

— forma sferică;
— forma tubulară;
— forma în cocardă.

Aceleași studii au evidențiat că particulele Dane corespund formei complete a antigenului structural al virusului B. Particulele Dane sînt etichetate ca HBc (c = core, structura antigenică profundă) și corespund biochimic A.D.N.

Rezumînd cercetările experimentale, imunologice și electronomicroscopice, se consideră că virusul HB conține două antigene, HBs și HBc, discutîndu-se și un al treilea, HBe.

HBs ar cuprinde 8 subtipuri, ce au ca elemente comune fracțiunea A și ca elemente alelice, sistemul d/y sau w/r.

În ceea ce privește sistemul antigenic HBe descoperit în 1972 și căruia i se acordă importanța prognostică, studiile existente nu au reușit să elucideze semnificația acestuia.

Virusul B rezistă la agenți fizici, chimici și antibiotice. Importanța practică a cunoașterii virologice rezidă în posibilitatea formulării unor criterii de diferențiere a celor două tipuri de hepatită.

Datele folosite în diferențiere sînt:

— perioada de incubație în HA (hepatita A) este de 10—40 de zile, în timp ce în HB este de 20—180 de zile;

— hepatita cu virus B dă 28% hepatite cronice și 10% ciroze metaicterice;

— diagnosticul de hepatită cu virus B se pune prin cercetarea antigenului Australia, ceea ce permite confirmarea diagnosticului, depistarea purtătorilor, diferențierea de periartrita nodoasă, glomerulonefrită, cancer hepatic;

— polimorfismul manifestărilor clinice din hepatita epidemică are la bază, pe lîngă agresiunea infecțioasă virală, și fenomenele imunoreactive cum ar fi: artralgia și urticariile din perioada de instalare, asocierea periarteritei nodoase, disgamaglobulinemiile, reacția autoimună, complexele antigenice;

— hepatita epidemică este a doua boală ca răspîndire după gripă, dînd o mortalitate de 2—5‰.

**Aspecte imunologice și antigenice în hepatita B.** Antigenul Australia poate fi determinat seric cu metode serologice diverse: fixarea complementului, imunoelectroforeză, radioimunologie. Studiile de imuno-electronomicroscopie au arătat complexitatea structurală a acestui antigen, care se prezintă sub forma particulelor mari Dane, în care sînt înglobate atît structuri antigenice de suprafață, HBs, cît și de profunzime, HBc.

Serul bolnavilor cu hepatită B conține anticorpi ce reacționează cu ambele tipuri de antigene.

**Aspecte epidemiologice.** Starea de purtător a virusului hepatitei B a fost demonstrată atît pentru bolnavii ce prezintă forme acute sau cronice ale bolii, cît și pentru persoanele sănătoase. Incidența purtătorilor la persoanele sănătoase, studiate pe donatorii de sînge oscilează între 0,1—0,5%.

Transmiterea se face pe cale aeriană, prin contact, lenjerie, mobilă etc., sursele de contaminare fiind reprezentate de salivă, fecale, urină, bilă, lichidul seminal.

Frecvent, asistăm la transmisia în dublu sens a hepatitei de tip B de la pacienți la medici și personalul de îngrijire și invers.

Purtătorii sănătoși pot prezenta sau nu elemente de alterare hepatică depistabilă biochimic sau morfologic. Prezența modificărilor testelor hepatice atestă, frecvent, leziuni evolutive de tipul hepatitei cronice, simple sau agresive. Urmărirea atentă a cazurilor cu modificări ale testelor funcționale hepatice, dar asimptomatice clinic, are mare importanță în profilaxia complicațiilor. Profilaxia diseminării infecției de la purtătorii sănătoși sau cu manifestări asimptomatice presupune respectarea, cu mare rigurozitate, a măsurilor de igienă personală, a obiectelor, a încăperilor, a

Scanned with OKEN Scanner

conservării alimentelor, a circuitelor produselor alimentare şi de îmbrăcăminte etc.

Aspectele epidemiologice din hepatita epidemică vor fi schiţate în tabelul 81 pentru a permite înţelegerea verigilor ce intervin în diseminarea procesului infecţios, din care decurg măsurile complexe antiepidemice.

*Tabelul 81*

**Epidemiologia hepatitei epidemice (după G. Garrigue)**

| Repartiţie | HA mondială | HB mondială | HC? |
|---|---|---|---|
| Rezervor de virus | Omul | Omul | Omul? |
| Incubaţia | 10—40 de zile | 20—180 de zile | Lungă |
| *Contaminarea* | | | |
| Orală | ++ | + | ? |
| Fecale | ++ | +? | ? |
| Parenterală | + | ++ | ++ |
| Urinară | +? | +? | ? |
| Transplacentară | ? | ++ | ? |
| Insecte hematofage | ? | + | ? |
| Aspecte epidemiologice | Sporadică Endemică Epidemică | Sporadică | Sporadică |
| Repartiţie pe sezoane | Toamna Iarna | Tot anul | ? |
| Gravitatea | În general, benignă | Cel mai adesea, severă | ? |
| Imunitatea | Lipsa imunităţii încrucişate | | |

Aşa cum reiese din tabelul cu datele epidemiologice, transmiterea virusului hepatic în cursul sarcinii se realizează transplacentar, iar contaminarea produsului de concepţie este posibilă pe toată durata evoluţiei sarcinii.

O altă cale de contaminare a produsului de concepţie este reprezentată de filiera pelvi-genitală, infectarea pe această cale realizîndu-se în momentul parturiţiei. După naştere, modalităţile de infectare sînt asemănătoare cu acelea ale adultului, cu diferenţa prezenţei în plus a transmiterii lactate.

Leziunile fetale îmbracă forme diferite, în funcţie de structura antigenică, forma clinică a hepatitei, momentul contaminării, dezvoltarea şi reactivitatea mecanismelor imune fetale. În cursul primului trimestru, riscul major este reprezentat de tulburarea proceselor de morfogeneză şi diferenţiere cu toate consecinţele teratogene. În trimestrul al II-lea şi al III-lea, infecţia hepatitică provoacă leziuni hepatice de gravitate şi evoluţie diferite, ce se exteriorizează clinic în cursul primelor luni sau ani după naştere. Supravegherea evoluţiei postneonatale a copiilor născuţi din mame ce au contractat o hepatită epidemică de tip B în cursul trimestrelor II şi III arată un indice de contaminare cuprins între 20—50%, cu posibilitatea apariţiei unei hepatite epidemice în cursul copilăriei într-o proporţie de 27—52%.

Prognosticul îndepărtat al acestor copii nu este încă elucidat, dar se pare că un procent semnificativ poate dezvolta ulterior afecţiuni hpatice cronice, ce pot ajunge chiar la ciroză.

Modificările patologice materne îmbracă aspecte diferite în funcţie de forma hepatitei epidemice (uşoară, medie, severă), tipul virusului, vîrsta gestaţiei, patologia preexistentă sau dezvoltată cu ocazia sarcinii. De aceea, cunoaşterea şi urmărirea atentă a tabloului clinic, şi mai ales utilizarea largă a explorărilor biologice, precum şi a măsurilor profilactice şi terapeutice, joacă un rol fundamental în profilaxia complicaţiilor severe legate de contractarea acestei infecţii în cursul sarcinii.

Cercetarea cazurilor de hepatită epidemică, apărută în cursul sarcinii, internate în Clinica Polizu, pe o perioadă de 7 ani (1.I.1970 — 30.XII.1976), cuprinzînd un număr de 135 de bolnave, prezintă următoarea configuraţie:

— cazurile de sarcină în trim. I ce au beneficiat de întrerupere terapeutică — 45;

— cazuri de sarcină în trim. II, internate pentru întrerupere terapeutică sau imi-

Scanned with OKEN Scanner

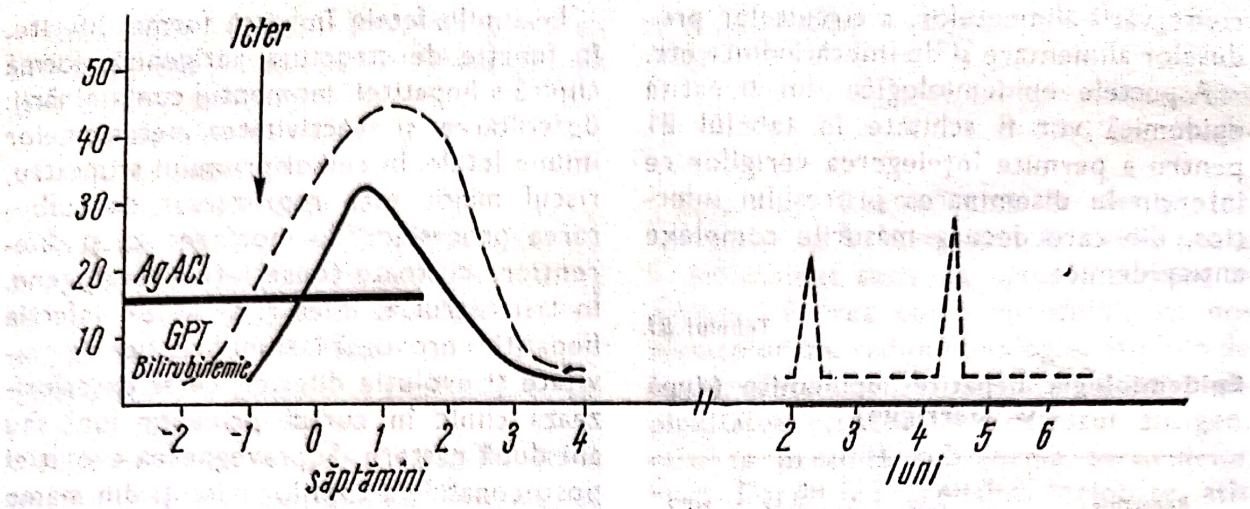



*Fig. 152.* — Evoluția transaminazei glutamo-piruvice și bilirubinei în cursul fazei preicterice și icterice a hepatitei epidemice (după A. Bel).

nență de avort, avort în curs de efectuare, avort incomplet — 57;

— cazuri de sarcină în trim. III ce au născut în cadrul clinicii — 23.

Din aceste cazuri două s-au soldat cu deces matern prin hepatită formă supraacută, restul au avut o evoluție bună, complicațiile hemoragice în perioada III și IV avînd o incidență de 12%, numai două cazuri necesitînd măsuri laborioase, medicale și chirurgicale.

Din 23 de cazuri cu sarcină în trim. III în 9 s-au născut prematuri, ceea ce reprezintă 25,55% și în 4 s-au înregistrat decese ante-, intra- și postpartum (perinatale).

Aceste date evidențiază cîteva aspecte particulare legate de hepatita epidemică asociată sarcinii, manifestate prin forme supraacute, cu deces matern, complicații hemoragice în proporție crescută, precum și o incidență mai mare a decesului perinatal.

Prevenirea patologiei materno-fetale presupune o explorare amănunțită clinică și biologică cu inventarierea complexă a evoluției afecțiunii hepatice și corelației cu starea de desfășurare a procesului gestațional. Dacă investigația clinică este cunoscută din patologia infecțioasă și semiologică, investigația biologică, datorită importanței majore în decizia atitudinii față de sarcină și a conduitei concrete, va fi schițată foarte succint pentru a reaminti aspectele majore și importanța lor.

Investigarea biologică are ca punct de plecare modificările morfopatologice hepatice întîlnite în cadrul patologiei virale și care constau în necroză hepatocitară diseminată, infiltrație monocitară, parenchimală și periportală. Aceste modificări stau la baza sindroamelor retențional, citolitic și inflamator. Leziunile menționate se vor repercuta asupra biochimiei și metabolismului, exteriorizîndu-se seric prin modificarea concentrațiilor componenților celulari, cum ar fi: fierul, aminoacizii, vitaminele, enzimele, factorii de coagulare etc. Între aceste componente modificările enzimatice ocupă un rol important, iar dinamica lor dă indicații prețioase cu privire la evoluția procesului hepatic.

Enzimele studiate, în ultimii 20 de ani, în patologia hepatică constau în:

— sorbitoldehidrogenaza;
— lacticodehidrogenaza;
— fosfo-fructoaldolaza;
— dehidrogenaza izocitrică;
— glutamatdehidrogenaza;
— ornitil-carbamiltransferaza, enzimă specific hepatică;
— guanindezaminaza;
— transaminazele G.O.T. și G.P.T.

Scanned with OKEN Scanner

Valoarea serică a transaminazelor reprezintă cu destulă fidelitate procesul de necroză celulară, iar exprimarea concentraţiilor se face în unităţi Reitman, Frankel sau Carmen.

Investigarea transaminazelor în hepatitele virale are valoare prognostică mai scăzută decît în hepatita toxică (fig. 152).

Efectuarea investigaţiilor biologice hepatice permite aprecierea evoluţiei modificărilor în funcţie de particularităţile afecţiunii.

În cursul evoluţiei sarcinii cercetarea testelor de necroză celulară, în special prin folosirea transaminazelor, are o semnificaţie mai redusă în ceea ce priveşte prognosticul şi evoluţia afecţiunii, datorită particularităţilor metabolice ale celulelor hepatice induse de hormonii steroizi, de aceea hepatita epidemică din sarcină prezintă o accentuare a modificărilor colostatice retenţionale.

Testele de retenţie biliară în hepatita epidemică asociată sarcinii au o importanţă foarte mare, de aceea le vom prezenta grupat:

| | |
|---|---|
| — bilirubină | 100—400 mg/l |
| — urobilină | ++ |
| — fosfataza alcalină | creşte de 4— 5 ori |
| — 5-nucleotidaza | creşte de 3—10 ori |
| — glutamil transpeptidaza | creşte de 3—10 ori |
| — colesterolul | scăzut |
| — globulinele | crescute. |

Completarea investigaţiilor biologice cu testele de explorare a funcţionalităţii celulare permite aprecierea gradului de insuficienţă celulară metabolică.

Testele de cercetare a insuficienţei celulare:

| | |
|---|---|
| *Metabolism proteic* | |
| Protrombina | scade cu 10—80% |
| Proconvertina | scade cu +++ |
| Proaccelerina | |
| Fibrinogenul | scade uneori sub 1 g |
| Transferina | scade |
| Ureea | scade |
| Proteinele totale | normale |
| Albuminele | |
| *Metabolismul lipidic* | |
| Colesterolul | scade sub 1 $g^0/_{00}$ |
| Lipoproteinele | modificări neconcludente |
| *Metabolismul glucidic* | |
| Glicemie | 0,40—0,60 $g^0/_{00}$. |

Testele de floculare vor fi modificate în grade diferite, în funcţie de variaţiile imunoglobulinelor, de aceea în cadrul acestora un rol important îl au testele timol, Mac Lagan, care este cel mai sensibil, precum şi testele Kunkel, Gross, a căror sensibilitate şi fidelitate sînt mai scăzute.

Această prezentare amănunţită a investigaţiei biologice, din care a fost exclusă investigaţia imunoelectroforetică şi hematologică permite folosirea diferenţiată a diferitelor teste în contextul formelor evolutive ale afecţiunii ce prezintă particularităţi clinice în funcţie de intensitatea proceselor de necroză şi reactivitate imunobiologică. Modalităţile diferite de echilibrare a celor două fenomene, agresiune infecţioasă-răspuns biologic, stau la baza polimorfismului clinico-evolutiv al hepatitei epidemice virale, ce poate merge de la hepatita anicterică pînă la hepatita gravă. Un aspect particular al patologiei hepatice gestaţionale este reprezentat de hepatita colostatică, care de fapt reprezintă o leziune metabolică şi biochimică celulară hepatică apărută pe fondul unor modificări genetice sau dobîndite, compensate pînă în momentul gestaţiei şi evidenţiate numai în cursul acesteia, mai ales în ultimul trimestru, ca urmare a invaziei sterolice, cu consecinţele binecunoscute asupra celulei hepatice.

Hepatita epidemică apărută în cursul sarcinii îmbracă, deseori, aspectul colostatic, cu particularităţi legate de modificările funcţionale hepatocitare, ce constau în tulburarea procesului de transfer şi eliminare bilirubinică, în cadrul căruia ornitil-carbamiltransferaza joacă un rol important.

În formele de hepatită gravă, pe primul plan stau leziunile de insuficienţă celulară,

Scanned with OKEN Scanner

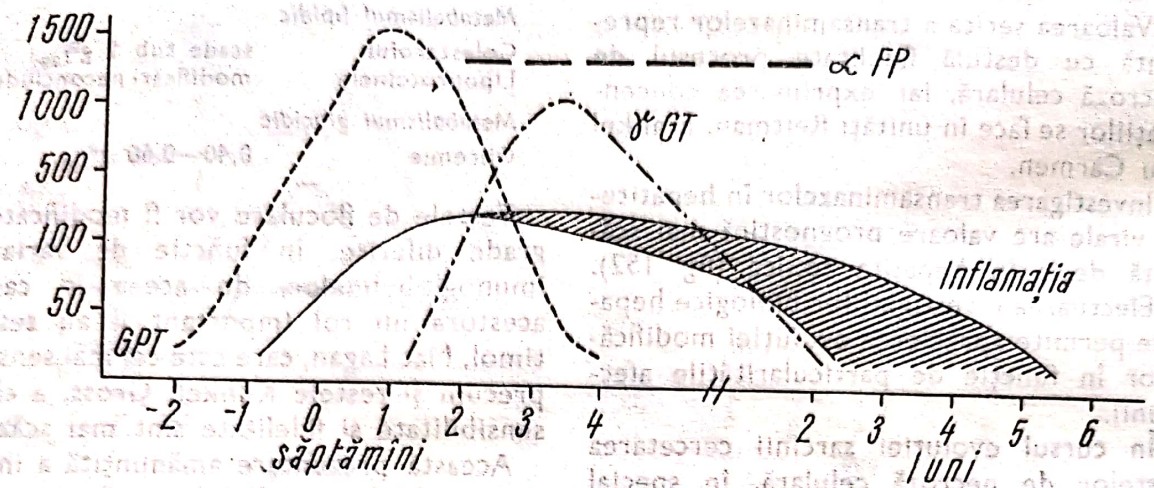



*Fig. 153.* — Evoluția testelor biochimice în raport cu persistența proceselor inflamatorii hepatice (după A. Bel).

*GPT*—transaminaza glutamo-piruvică; α—*FP*—α—fetoproteina; γ—*GT*—γ—glutamil-transpeptidază.

traduse mai ales prin scăderea protrombinei, proconvertinei și fibrinogenului, urmate de perturbări diverse, glucidice și lipidice.

În hepatita epidemică, forma medie și severă, investigațiile de funcționalitate a celulei hepatice trebuie efectuate zilnic, atunci cînd afecțiunea apare în cadrul procesului gestațional.

În formele ușoare și în cele medii cu evoluție benignă, investigațiile celulare (timpul de protrombină și fibrinogenul) pot fi făcute o dată la 2—3 zile, dacă evoluția clinică este favorabilă.

Eșalonarea și ierarhizarea investigațiilor din hepatita epidemică asociată sarcinii vor fi diferențiate în funcție de evoluția clinică. Se impune ca din multitudinea de investigații, în momentul apariției sindromului icteric să se efectueze o serie de teste de:

— retenție biliară;
— necroză celulară;
— insuficiență celulară;
— imunoelectroforeză (ori de cîte ori este posibil).

Aceste teste vor fi eșalonate și în funcție de evoluția afecțiunii.

Cercetarea evolutivă a testelor arată că în hepatita epidemică ușoară și medie necroza celulară atinge un maximum către ziua a 10-a a icterului, așa cum arată investigarea transaminazelor. Titrul transaminazic tinde să se normalizeze către zilele 20—35. Persistența unei transaminazemii crescute după cinci săptămîni se întîlnește frecvent în hepatita epidemică cu colostază marcată din cursul sarcinii, de aceea interpretarea valorii dinamice a transaminazei în sarcină trebuie să aibă în vedere curba ascendentă mai lentă, cu un maximum atins către două săptămîni, cu o scădere de asemenea lentă, cu revenirea la normal a transaminazelor după 6—8 săptămîni.

Bilirubina atinge maximum după 1—3 săptămîni, apoi scade progresiv, putînd totuși persista cu titruri de 10—25 mg% cîteva săptămîni. Protrombina se normalizează după 4—6 săptămîni. Antigenul Australia precede cu 2—4 săptămîni semnele clinice și dispare, în 50% din cazuri, înainte de normalizarea transaminazelor, persistența sa peste 4 luni atestînd un deficit imunitar, cu posibilitatea apariției unei forme cronice. Alfa-fetoproteina are valoare în leziunile hepatice grave, în care este cuplată cu o evoluție favorabilă a γ-glutamiltranspeptidazei. Modificările imunologice, în special IgG, au o curbă

de revenire mai lentă, putînd avea titruri crescute pe o perioadă de 4—6 luni.

Investigarea biologică are importanţă mare şi în cadrul dispensarizării hepatitei epidemice deoarece atestă direcţiile evolutive, permiţînd instituirea măsurilor profilactice şi curative. Testele ce au semnificaţie în evoluţia spre cronicitate sînt:

— colostaza prelungită peste 2—3 luni;
— persistenţa antigenului Australia;
— transaminaze crescute;
— timp Quick scăzut;
— IgG crescute;
— testul B.S.P. crescut.

Conduita obstetricală în hepatita epidemică asociată sarcinii va fi diferenţiată, în funcţie de vîrsta gestaţiei, forma evolutivă a afecţiunii, datele investigaţiilor biologice.

Hepatita epidemică apărută în cursul primului trimestru, datorită riscului teratogen, beneficiază de întrerupere terapeutică de sarcină. Întreruperea se va face în centre spitaliceşti care dispun de posibilitate de explorare biologică şi de terapie a tuturor complicaţiilor ce decurg din evoluţia hepatitei şi din procesul chirurgical (chiuretaj uterin). De asemenea, se va avea în vedere respectarea principiilor igienico-antiepidemice.

Hepatita epidemică depistată în trimestrul al II-lea pune probleme diferenţiate de atitudine obstetricală, ce derivă din evaluarea comparativă a riscurilor rezultate din evoluţia sarcinii şi complicaţiile ce le poate genera actul chirurgical necesar întreruperii acesteia.

În general, o sarcină mare, peste 4 luni, prezintă riscuri majore legate de actul chirurgical de întrerupere, de aceea aceasta nu va intra în discuţie decît în situaţii excepţionale.

Sarcina în trimestrul al III-lea impune supraveghere biologică şi clinică, cu interpretarea diferenţiată a testelor biologice, pe fondul particularităţilor induse de modificarea hormonală. Se va acorda o importanţă foarte mare explorării atît a evoluţiei clinice şi biologice a sarcinii cît şi a procesului infecţios supraadăugat sarcinii cu toate consecinţele sale. Măsurile terapeutice, igieno-dietetice şi medicamentoase, vor căuta să evite complicaţiile supraadăugate, atît hepatice, cît şi gestaţionale, asigurînd, în acelaşi timp, aportul caloric şi plastic necesar. O atenţie deosebită se va acorda supravegherii desfăşurării travaliului şi, în special, perioadei de expulzie placentară şi de lăuzie imediată. Naşterea este preferabil să se desfăşoare pe căi naturale, fără intervenţii obstetricale (forceps, vacuum). Problema intervenţiilor obstetricale va fi analizată cu mare discernămînt, fiind rezrevată numai complicaţiilor cu mare risc fetal sau matern, deoarece alterarea procesului fiuido-coagulant generate de leziunea celulară hepatică predispune la apariţia unor complicaţii hemoragice, iar perturbările imunobiologice şi metabolice favorizează grefa infecţioasă şi tulburarea fenomenelor de cicatrizare.

Operaţia cazariană prin perturbările multiple induse în economia organismului la nivelul tuturor componentelor funcţionale, inclusiv hepatice, precum şi prin agresiunea toxică a drogurilor anestezice prezintă riscuri multiple, hemoragice, infecţioase, hepatonecrotice etc. Cezariana rămîne rezervată cazurilor de indicaţie strictă, cum ar fi viciaţiile de bazin, patologia de prezentaţie, patologia de inserţie placentară.

În concluzie, atitudinea obstetricală va consta în supraveghere şi dirijare foarte atentă a travaliului, în toate perioadele sale, evitîndu-se, pe cît posibil, orice intervenţie ce ar putea agrava prognosticul matern sau fetal. Dirijarea travaliului se va face prin cooperare în echipă: obstetrician, anestezist-reanimator, medic de laborator, iar medicaţia folosită va fi în concordanţă cu aspectele clinice, biologice şi datele referitoare la desfăşurarea travaliului.

**Profilaxia hepatitei epidemice.** Cunoaşterea căilor de transmitere a hepatitei epidemice joacă un rol important în elabo-

rarea măsurilor profilactice care vor cuprinde între altele: declararea obligatorie, izolarea cazurilor 3—6 săptămîni, dezinfecție complexă. Un rol important este jucat de lupta contra mijloacelor de transmitere adresată respectării măsurilor de igienă, prudenței la indicarea transfuziilor de sînge, determinarea HBs și a purtătorilor de virus A înainte de prelevarea sanguină la donatori, diferențierea modificărilor hepatitice de cele induse de virusurile citomegalice și Epstein-Barr, prevenirea contaminării prin injecții, elaborarea și respectarea măsurilor antiepidemice de către personalul din centrele de transfuzii, hemodializă, reanimare și terapie intensivă, precum și de întregul personal medical și de îngrijire ce vine în contact cu bolnavi de hepatită epidemică.

Riscul de contaminare a obstetricianului ce asistă cazuri cu hepatită epidemică sau îngrijește bolnavi infectați sau purtători este foarte mare. Pentru a înțelege gravitatea riscului, menționăm că pentru producerea unei hepatite epidemice sînt necesari mai puțin de 0,0001 $cm^3$ sînge infectat. Aceasta impune măsuri foarte riguroase privind integritatea mănușilor, a instrumentarului, a îmbrăcămintei, precum și respectarea regulilor riguroase de curățire, sterilizare, circuit. Personalul ce îngrijește cazuri cu hepatită epidemică tip B, cu antigen Australia prezent, vor avea în vedere necesitatea unei rigurozități desăvîrșite în ceea ce privește igiena încăperii, a mobilierului, a instrumentarului, a îmbrăcămintei.

Profilaxia prin imunizare pasivă are la bază folosirea de γ-globulină standard, corect preparată pentru a evita contaminarea cu antigen hepatitic. Imunoglobulina se va administra în doză de 0,001—0,5 g/kilocorp. Această imunizare pasivă este eficace mai ales în hepatita epidemică de tip A, în cursul epidemiilor și atunci cînd este administrată foarte aproape de contactul cu bolnavul infectat.

În ultimii doi ani, se discută tot mai mult profilaxia hepatitei epidemice de tip B prin folosirea de imunoglobuline anti HBs în doză de 0,08 ml/kilocorp din soluția de 16,5%.

În contaminarea transfuzională se vor administra 0,5 ml/kilocorp.

Profilaxia specifică activă actualmente nu este posibilă decît pentru hepatita B, pentru care se profilează un vaccin preparat pe baza antigenului HBs încălzit și formolizat.

Maupas în Tours comunică rezultate foarte bune în vaccinarea antihepatică, evidențiate prin 84% cazuri de imunitate celulară și umorală obținute după vaccinarea a 106 cazuri.

În prezent pornind de la HBs se lucrează la un antigen polipeptidic sintetic.

Tratamentul curativ al hepatitei epidemice ușoare și medii se încadrează în măsurile bine codificate din cadrul hepatitei în afara sarcinii.

**Hepatita epidemică forma supraacută** apare ca o complicație a hepatitei epidemice A și B, mai ales în cursul trimestrului al III-lea de sarcină, fiind caracteristică femeilor ce au lucrat în medii toxice sau cu diverse carențe: alimentare și metabolice. Asocierea patologică dintre hepatita epidemică supraacută și agresiunea toxică profesională pune probleme dificile de diagnostic diferențial și de conduită terapeutică. Exteriorizarea clinică se caracterizează printr-o perioadă preicterică scurtă, cu fenomene digestive intense de tip dureri abdominale, vărsături, anorexie, la care se adaugă, uneori, prezența febrei.

Sindromul dureros abdominal pune probleme de diagnostic diferențial cu durerile legate de contracțiile uterului gravid și durerile determinate de patologia infecțioasă hepatică și consecințele acesteia asupra structurilor abdominale.

Elementele clinice ce atestă gravitatea evoluției sînt:

— febra, vărsăturile, durerile abdominale intense, în special în etajul superior;

Scanned with OKEN Scanner

— scăderea bruscă a dimensiunilor ficatului;
— modificările neuropsihice de tip encefalopatie hepatică (tremurături, iritabilitate, insomnie, confuzii);
— scăderea timpului de protrombină cu exteriorizare hemoragipară, inițial tegumentară și mucoasă, punînd probleme dificile de conduită.

Dintre investigațiile paraclinice, valoare majoră au timpul de protrombină și concentrația fibrinogenului, restul fiind puțin semnificative.

Complicațiile hepatitei forma supraacută cuprind:
— infecții supraadăugate;
— encefalo-metabolice;
— coagulare intravasculară diseminată;
— insuficiență acută hepato-renală.

Anatomopatologic se constată următoarele leziuni: ficat mic, friabil, maroniu, cu necroză generalizată sau focală. Microscopic, întîlnim necroză confluentă cu dispariția celulelor hepatice, dispariția structurii lobulare, hipertrofie kupferiană, infiltrat inflamator, proliferarea canaliculelor biliare.

Conduita terapeutică presupune măsuri complexe, cu monitorizarea funcțiilor vitale. Schițarea acestor măsuri s-ar prezenta astfel:
— asigurarea permeabilității și igienei căilor aeriene;
— reechilibrare hidro-electrolitică;
— reechilibrarea metabolică prin perfuzii glucozate;
— corecția deficitului proteic prin administrare de plasmă și sînge proaspăt;
— administrare de vitamine hidro- și liposolubile;
— corticoterapie, în doze de 500—1500 mg hidrocortizon/24 de ore.

Alte măsuri terapeutice preconizate cuprind: exanguinotransfuzia, plasmafereza, perfuzia încrucișată (cu folosirea de voluntari sau a ficatului de primate), administrarea de imunoglobuline. Deși în cadrul manifestărilor hepatitei supraacute intră și coagularea intravasculară diseminată nu se va administra heparină, datorită modificărilor de biosinteză a factorilor ce intră în complexul protrombinic, ca urmare a insuficienței celulare hepatice. Prognosticul este în strînsă legătură cu capacitatea intrinsecă de regenerare a celulei hepatice.

Conduita obstetricală va avea în vedere în aceste cazuri, în special sarcinile din trimestrul al III-lea, în care viabilitatea fetală și direcția evolutivă a leziunilor vor decide atitudinea față de sarcină și momentul întreruperii acesteia, cu toate riscurile ce decurg din aceasta. În cursul trimestrelor I și II sarcina rămîne pe plan secundar acordîndu-se atenție fenomenelor hepatice.

# 7. Toxoplasmoza

**Definiție.** Boală parazitară întîlnită la om și animalele homeoterme, produsă de *Toxoplasma gondii*, cu determinism patologic multisistemic și răspîndire în întreaga lume.

**Generalități.** Parazitul este cunoscut sub numele de *Toxoplasma gondii*, are o distribuție variabilă la om, mamifere și păsări. La om incidența infecției variază între 7% la indienii Navayo și 94% în Guatemala, 3% în Anglia, 50—70% în Franța.

Infecția se realizează prin pătrunderea și multiplicarea trofozoizilor la nivelul celulelor nucleate ale gazdei, în special în sistemul reticulo-endotelial. Multiplicarea intracelulară a toxoplasmei duce la distensie și dezintegrare celulară, cu eliberarea

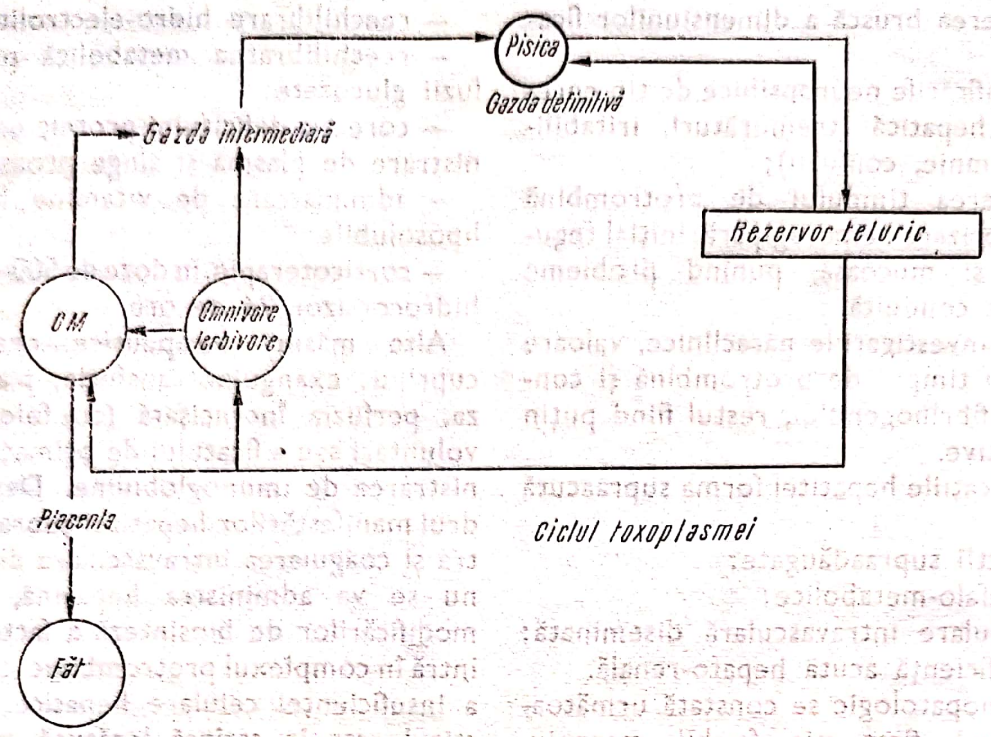



Fig. 154. — Ciclul toxoplasmozei (după Frenkel J. K.).

a 16—32 trofozoizi, care, pe căi multiple, locale, limfatice, sanguine și cavitare infectează țesutul. Limitarea proceselor de multiplicare și infecție este realizată prin intermediul proceselor imunologice celulare, splenice și ganglionare cu participarea în grade diferite a mecanismelor de imunitate umorală. Infecțiile severe însoțite de decesul gazdei sînt rar întîlnite, ele fiind apanajul persoanelor debilitate, supuse tratamentelor imunosupresoare.

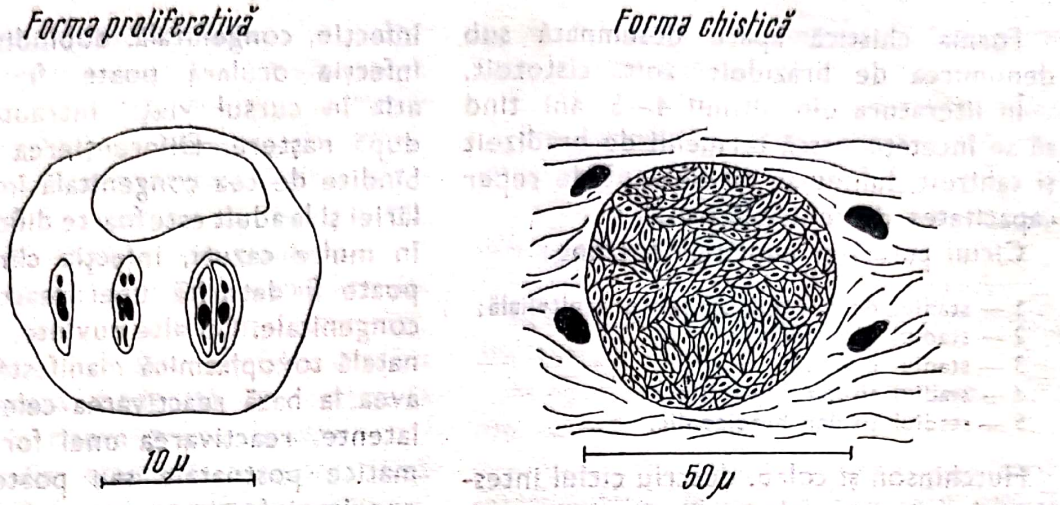
Apariția fenomenelor imunologice la nivelul gazdei perturbă ciclul toxoplasmic ducînd la formarea chisturilor parazitare, cu dimensiuni în jur de 100 $\mu$ care conțin mii de paraziți, reprezentînd sediul de continuare a multiplicării. Ruperea lor dă naștere la fenomene inflamatorii locale cu răspuns imunitar sistemic de grade diferite. Chisturile reprezintă formele de protecție atît parazitară, cît și tisulară.

**Istoric.** În 1908, Nicolle și Manceaux identifică toxoplasma la rozătoarele nord-africane cunoscute sub denumirea gondi. În același an, Splendore, în Brazilia, pune în evidență parazitul la iepure. În 1913, Carini și Masiel în Italia descriu infecția toxoplasmică la cîine. În 1923, Janku descrie prezența parazitului în retina unui nou-născut decedat cu toxoplasmoză congenitală.

În 1942, Sabin și Ruchman pun la punct o metodă de identificare imunologică a infecției toxoplasmice prin injectarea sîngelui de bolnav cu toxoplasmoză în dermul iepurilor și cercetarea apariției necrozei. Lipsa apariției necrozei arată prezența anticorpilor și deci imunitate umorală.

În 1948, Sabin și Feldman descriu testul de liză (*dye test*). Warren și Russ, în 1948, evidențiază un antigen pe oul embrionat infectat, ce poate fi folosit în cadrul reacției de fixare a complementului și testelor tegumentare. Tot în 1948, Frenkel descrie un antigen asemănător ce poate fi folosit pentru testarea cutanată, fiind preparat din exsudatul peritoneal al șoarecilor infectați.

Goldman și colab., în 1962, Remington și colab., în 1968, perfecționează o serie de teste imunologice pornind de la studiul




Multiplicarea asexuată a trofozoitului

Fig. 155

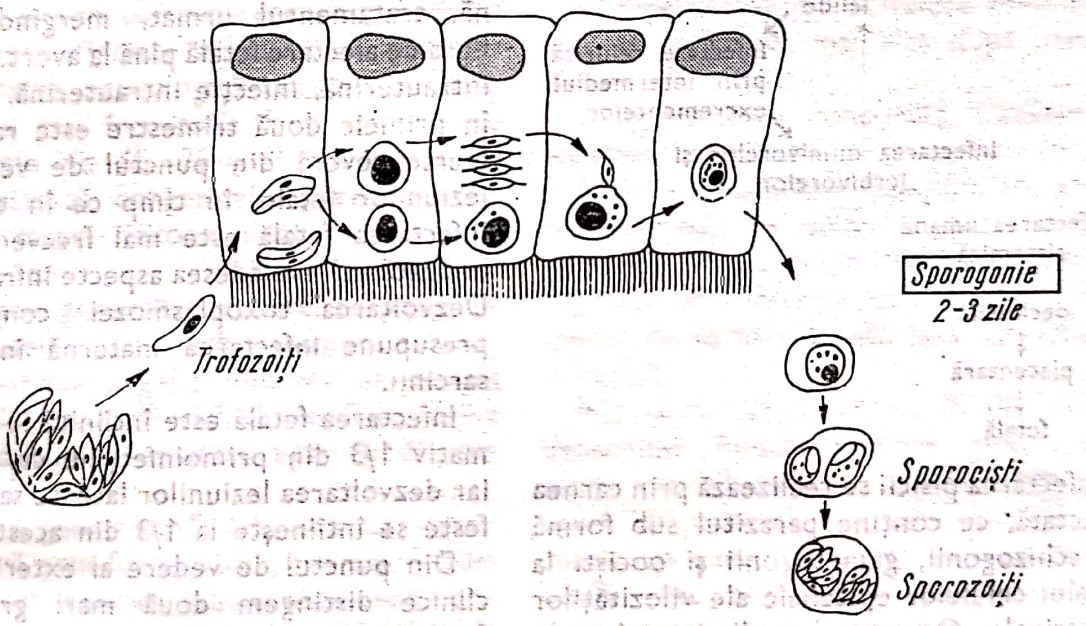



Fig. 156

*Fig. 155—156.* — Multiplicarea asexuată a trofozoitului în ileonul de pisică de unde este eliminat sub formă de oociste ce dau naştere la sporozoiţi după sporulare în sol umed şi aerat (după J. Senterre).

IgM şi IgG, între care menţionăm cercetarea anticorpilor fluorescenţi indirecţi în corelaţie cu titrul IgG.

**Microbiologie.** Parazitul are o formă rotundă-ovoidală, încurbată, cu dimensiuni de 2,5—5μ, citoplasmă bazofilă, nucleu proeminent. Face parte din categoria paraziţilor coccidiali cu ciclu entero-epitelial, cu formarea de oocişti la nivelul gazdei specifice. Gazda intermediară în care are loc producerea de oocişti este reprezentată de pisica domestică şi de o serie de alte felide (fig. 154).

Ciclul entero-epitelial cuprinde un stadiu asexuat şi unul sexuat. Forma proliferativă individuală de infestare celulară este cunoscută sub denumirea de trofozoizi, tahizoizi sau endozoizi (fig. 155, 156).

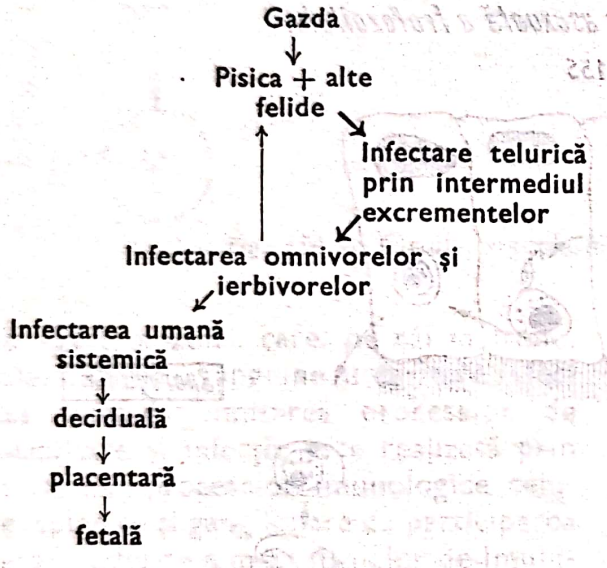
Forma chistică apare desemnată sub denumirea de brazidoit, zoit, cistozoit.

În literatura din ultimii 4—5 ani tind să se încetățenească termenii de bradizoit și tahizoit, luîndu-se ca element de reper capacitatea de multiplicare.

Ciclul parazitar cuprinde 5 etape:

1 — stadiul de multiplicare enteroepitelială;
2 — stadiul gametocitic;
3 — stadiul oocistic;
4 — stadiul tisular tahizoitic;
5 — stadiul tisular bradizoidic.

Hutchinson și colab. descriu ciclul intestinal la pisică astfel:




Infectarea pisicii se realizează prin carnea infectată, ce conține parazitul sub formă de schizogonii, gametogonii și oociști la nivelul celulelor epiteliale ale vilozităților intestinale. Oociștii sînt eliminați împreună cu celulele intestinale descuamate în lumenul intestinului, de unde odată cu materiile fecale sînt depuși pe sol. La 48—72 de ore de la depunerea pe sol aceștia devin infectanți prin transformarea în sporociști și sporozoizi. Formele sporulate, oocistice, sînt mult mai rezistente la diferitele agresiuni decît formele chistice și trofozoitice.

**Clinică.** Infecția toxoplasmică poate fi dobîndită atît în cursul perioadei intrauterine, cît și în viața extrauterină, de aceea se obișnuiește a se delimita trei forme de infecție, congenitală, dobîndită și oculară, Infecția oculară poate fi recepționată atît în cursul vieții intrauterine, cît și după naștere. Diferențierea infecției dobîndite de cea congenitală în cursul copilăriei și la adult este foarte dificilă deoarece, în multe cazuri, infecția clinic manifestă poate fi datorită unei reactivări a celei congenitale. Cu alte cuvinte, infecția postnatală toxoplasmică manifestă clinic poate avea la bază reactivarea celei congenitale latente, reactivarea unei forme asimptomatice postnatale sau poate reprezenta o primoinfecție.

*Toxoplasmoza congenitală* îmbracă forme variate de exteriorizare, în funcție de data contaminării, starea imunitară maternă, tratamentul urmat, mergînd de la lipsa de afectare fetală pînă la avort, moarte intrauterină, infecție intrauterină. Infecția în primele două trimestre este rară, dar foarte severă din punctul de vedere al leziunilor fetale, în timp ce în trim. III infectarea fetală este mai frecventă, dar îmbracă cel mai adesea aspecte infraclinice. Dezvoltarea toxoplasmozei congenitale presupune infectarea maternă în cursul sarcinii.

Infectarea fetală este întîlnită în aproximativ 1/3 din primoinfecțiile de sarcină, iar dezvoltarea leziunilor latente sau manifeste se întîlnește la 1/3 din acestea.

Din punctul de vedere al exteriorizării clinice distingem două mari grupe de forme:

— forme simptomatice;
— forme asimptomatice.

Formele simptomatice se evidențiază la 10—25% din cazuri, avînd ca element caracteristic fenomenele neurologice și manifestările generale. Fenomenele neurologice îmbracă aspectul de encefalo-mielită toxoplasmică cu modificări de volum ale craniului, de tip hidrocefalee, microcefalee, microftalmie, semne neurologice de suferință cerebrală ca: torpoare, convulsii, ataxie etc. Investigațiile complementare cuprind, mai ales, următoarele examinări:

Scanned with OKEN Scanner

*a)* Investigaţii oftalmologice ce reliefează corio-retinita atrofică şi pigmentară, cu apariţia unor focare albe-gri, cu limite netede şi haşurate de pigment coroidian. Infiltratele recente îmbracă culoarea albă-gălbuie, sînt floconoase, cu contur flu, solitare sau cu mici focare insulare.

Afectarea tractului uveal dă naştere patologiei vitroase, uveitei şi cataractei.

*b)* Examenul lichidului cefalo-rahidian arată pleiocitoză moderată, cu creşterea proteinelor la cîteva grame la mie.

*c)* Radiografia craniană demonstrează prezenţa calcificărilor nodulare, curbilinii, situate cel mai adesea periventricular.

Leziunile neurologice pot determina prin evolutivitate, moartea fătului sau sechele severe, psihomotorii, cum ar fi hidrocefalie, stigmate psihomotorii, cecitate.

Afectarea neurologică reprezintă leziunea cea mai frecventă, fiind întîlnită în proporţie de 65—70% din cazurile de toxoplasmoză congenitală, prezentînd în multe cazuri inconvenientul aspectului infraclinic.

Formele generalizate acute, cu prezenţa fenomenelor de *rash*, purpură, icter, hepato-splenomegalie îmbracă un tablou clinic foarte polimorf, în cadrul căruia manifestările menţionate apar în diverse asociaţii.

Forma generalizată subacută se caracterizează prin febră ondulantă, icter, purpură, *rash*, anemie, leucocitoză, fenomene de detresă respiratorie, manifestări de suferinţă cerebrală, mergînd de la simptome meningo-encefalitice pînă la paraplegie. Diferenţierea celor două forme clinice (acute şi subacute) se bazează mai ales pe urmărirea evoluţiei şi a extensiei leziunilor.

În forma acută septicemică apar leziuni necrotice în diferite organe, în special în plămîn, cord, ficat, splină, rinichi, ganglioni limfatici, suprarenale.

Modificările hematologice în cele două forme îmbracă aspecte diverse, mergînd de la tablouri neconcludente pînă la anemie cu eritroblastoză, trombopenie, leucocitoză cu eozinofilie.

Evoluţia poate merge spre exitus sau vindecare, dar cu sechele majore de tip encefalopatic.

Toxoplasmoza congenitală prezintă următoarele caracteristici lezionale:

— corio-retinită în 90% din cazuri;

— microftalmie bilaterală, în peste 50% din cazuri;

— calcifieri intracerebrale, în peste 60% din cazuri;

— asocierea corio-retinitei cu calcifierile intracelulare, în peste 90% din cazuri;

— simptome neurologice de tip convulsii, hipotonie, clonus, apar în 50% din cazuri;

— hidrocefalie cu întîrziere psihomotorie; se întîlneşte mai ales după naştere, în primele 10 luni;

— microcefalia constituie frecvent un element semnificativ.

Infecţia congenitală, aşa cum am arătat, se întîlneşte în primele patru luni ale gestaţiei cu atingerea fazei evolutive de regresie sau cicatriceale la naştere, manifestări ce caracterizează faza secundară a infecţiei.

Infectarea după trim. II de sarcină determină forme primare generalizate, acute sau subacute, cu tablou clinic polimorf, simptomatic sau asimptomatic. Deseori, aşa cum vom arăta, infecţia congenitală este asimptomatică neprezentînd decît manifestări serologice (fig. 157). Frecvent, infecţia congenitală dă naştere unor forme clinice tardive, mono- sau polisimptomatice. În cadrul formelor mono-simptomatice, precoce sau tardive, menţionăm icterul, hepato-splenomegalia, trombocitopenia, hidrocefalia, anasarca feto-placentară, hidrocefalia tardivă, corio-retinita tardivă, strabismul, ambliopia, deficitele psihomotorii şi intelectuale, stările convulsive etc. Acest polimorfism clinico-patologic şi evolutiv al toxoplasmozei congenitale impune, din partea clinicianului, investigaţii complexe şi dis-

Scanned with OKEN Scanner

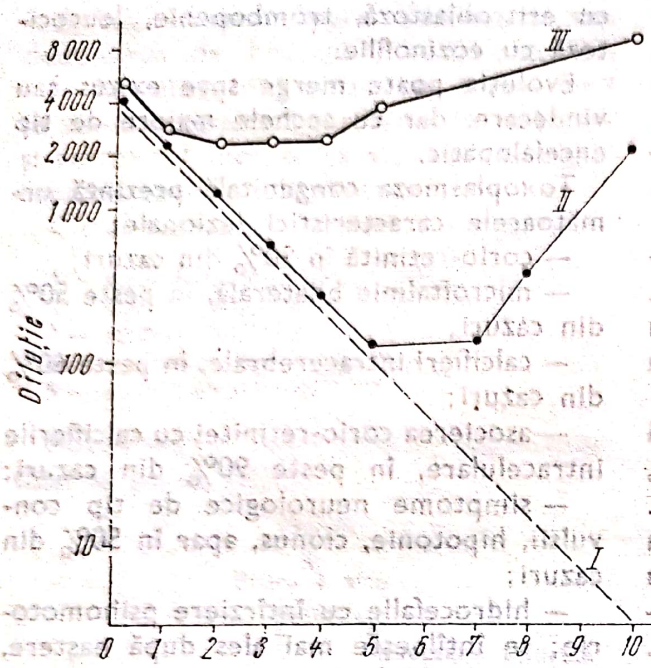



*Fig. 157.* — Schema evoluției titrului de anticorpi de tip IgG la sugar în absența infecției *(I)* sau în prezența unei toxoplasmoze congenitale cu sinteză precoce *(III)* sau întîrziată *(II)* de anticorpi (după J. Senterre).

pensarizare corectă atît a gravidei, cît și a nou-născutului pentru a depista cît mai precoce aspectele de infecție toxoplasmică și a institui de urgență tratamentul corespunzător.

*Toxoplasmoza dobîndită* evoluează, după Frenkel, în 3 faze:

1) primoinfecția cu tendință de diseminare, prin proliferarea germenilor, urmată de antrenarea în circuitul limfohematogen;

2) faza de regresie a infecției, determinată de intrarea în funcție a mecanismelor de apărare imune, avînd drept caracteristici persistența leziunilor focale, cu întindere și răspîndire variabilă, cu localizare mai frecventă la nivelul sistemului nervos central; îmbrăcînd aspectul de encefalită, encefalo-mielită, meningo-encefalită;

3) faza de cedare sau stingere a fenomenelor inflamatorii, cu persistența sechelelor meningo-encefalitice, dar și a infecției sub formă de chisturi parazitare ce se pot reactiva.

Infecția umană are cel mai frecvent aspect atipic, nespecific, întîlnindu-se adesea simptome izolate, fruste, pasagere, cu adenopatie unică sau multiplă, dureri articulare, curbatură, nevralgie, catar, febră, fenomene prezente deseori în investigația epidemiologică și anamnestică a mamelor cu patologie toxoplasmozică.

În toxoplasmoza dobîndită adenopatia reprezintă semnul cel mai important prin frecvență, precocitate, fiind însoțită de manifestări imunitare și hematologice. Adenopatia poate fi izolată sau generalizată, superficială sau profundă. Apare la 8—10 zile de la contactul infectant, generalizîndu-se în 15—20 de zile, pentru ca în cîteva săptămîni sau luni să regreseze. Adenopatia este determinată de infecția ganglionilor și apariția fenomenelor reactive inflamatorii imunitare. Hematologic, este însoțită de modificări asemănătoare celor din mononucleoza infecțioasă.

Clinic individualizăm trei forme de adenopatie:

1 — poliadenopatia subacută, asemănătoare ca aspect și topografie cu cea din mononucleoza infecțioasă;

2 — mono- sau oligoadenopatii, ce pun problema unei hemopatii maligne sau unei maladii Hodgkin;

3 — micropoliadenopatii afebrile persistente.

O formă clinică particulară este reprezentată de sindromul Siim caracterizat prin apariţia unei adenopatii la o săptămînă după un episod infecţios, manifestat prin febră, corioză, astenie, dureri abdominale, artralgii.

Adenopatia însoţeşte, cel mai adesea primoinfecţia, deşi frecvent poate apare sub forma micropoliadenopatiilor în cadrul infecţiei secundare.

Biopsia ganglionară permite, deseori, stabilirea diagnosticului, ganglionii prezentînd imagini inflamatorii, hiperplazie foliculară, creşterea infiltraţiei monocitare şi foarte rar prezenţa toxoplasmei.

Manifestările hematologice îmbracă aspecte diferite, greu interpretabile. Leucocitele sînt normale la început, pentru ca ulterior să îmbrace evoluţii variabile, de la leucopenie pînă la leucocitoză. Formula sanguină are aspect oscilant, cu polinucleoză, limfocitoză, dar cu prezenţa constantă a unei mononucleoze. Reacţia Paul Bunnel este negativă. Eozinofilia este frecvent întîlnită în forme incipiente (primoinfecţie), discutîndu-se chiar despre valoarea diagnostică a asocierii ei cu limfoadenopatia.

Exantemul maculos sau maculo-papulos rozat, cu diametrul de 2—5 mm, generalizat sau localizat mai ales la faţă, deseori este foarte discret, scăpînd explorării. Poate persista cîteva zile pînă la cîteva săptămîni, este însoţit de febră, de fenomene de descuamare, fiind numai rareori pruriginos; în unele cazuri erupţia cutaneo-mucoasă îmbracă forme veziculare, peteşiale, nodulare.

Manifestările meningo-encefalitice sînt rare, dar determină tulburări severe şi sînt însoţite, destul de frecvent, de deces. Fenomenele apar precoce, odată cu creşterea titrului de anticorpi, debutînd cu somnolenţă, crize convulsive, semne de iritaţie meningeală. Examenul lichidului cefalo-rahidian arată albuminorahie, limfocitoză cu păstrarea însă în limite normale a glicorahiei, sodiului şi clorului. Electroencefalograma prezintă semne de suferinţă difuză sau focală. Manifestările meningo-encefalitice pot îmbrăca aspectul unei come infecţioase profunde, cu cianoză intensă, urmată de deces.

Leziunile encefalitice se pot asocia cu leziuni miocardice, hepatice, medulare, pulmonare etc., mai ales în stările imunodeficitare. Frecvent, leziunile encefalitice sînt asociate cu apariţia sau exacerbarea unor infecţii virale de tip Coxsackie citomegalvirusuri, hepatită epidemică etc.

Evoluţia meningo-encefalitei acute merge spre deces sau vindecare cu diverse sechele comiţiale, psiho-emoţionale, intelectuale.

Corio-retinita şi coroidita maculară sînt rare în infecţia dobîndită, nedepăşind 15—20%.

Febra este nespecifică, îmbrăcînd aspecte diferite din punct de vedere al formei, duratei şi caracteristicii, mergînd de la subfebrilităţi pînă la febră de tip septicemic, cu o durată ce poate fi cuprinsă între 2—3 zile şi 3—4 săptămîni.

Astenia, cefaleea, artralgiile, curbatura se întîlnesc ca simptome de acompaniament mai ales în primoinfecţii.

Manifestările cardio-pulmonare sînt rare şi nespecifice.

Formele grave ale toxoplasmozei dobîndite, care pot duce frecvent la deces, sînt întîlnite sub aspectul unor infecţii grave, cu evoluţie severă de tip bronhopneumonie, septicemie, hepatită acută severă, meningo-encefalită.

Descrierea, în 1965, de către Remington şi Cavanagh a transmiterii transplacentare la om, care se realizează mai ales în momentul contractării primoinfecţiei în cursul sarcinii, a determinat extensia investigaţiei particularităţilor acestei infecţii în cadrul patologiei reproducerii umane.

Factorii ce guvernează afectarea fetală depind de virulenţa tulpinii toxoplasmice,

Scanned with OKEN Scanner

integritatea placentară, imunocompetența maternă, momentul infecției materne, vîrsta gestației, imunocompetența fetală.

Formele asimptomatice cuprind 65—80% din infecțiile congenitale. Acestea pot îmbrăca aspectul formelor evidențiate tardiv mai ales prin corio-retinită, ce poate fi prezentă chiar la naștere (situația cea mai frecventă) sau se pot dezvolta după naștere; mai rar, evidențierea îmbracă aspectul leziunilor necaracteristice, oculare și cerebrale, exprimate prin strabism, convulsii, tulburări comportamentale.

Formele serologice pure reprezintă peste 60% din toxoplasmozele asimptomatice dar încadrarea lor diagnostică presupune dispensarizare atentă, cu urmărire clinică și paraclinică, pentru a evita erorile de diagnostic. Aceste erori constau în etichetarea ca formă serologică pură a unor forme latente, împiedicînd, astfel, instituirea precoce a tratamentului și prevenirea evoluției leziunilor.

Diagnosticul toxoplasmozei congenitale presupune corelarea elementelor epidemiologice, clinice și biologice.

Diagnosticul biologic folosește o serie de teste care evidențiază spectrul modificărilor imunoserologice, precum și reactivitatea tegumentară la diferite antigene.

Testele serologice cele mai răspîndite și utilizate în diagnosticul toxoplasmozei sînt:

— testul de liză Sabin și Feldman are la bază punerea în evidență a anticorpilor litici ce apar în serul bolnavului infectat la o săptămînă de la contaminare, atingînd maximum la 3 săptămîni. Exprimarea rezultatelor se face în unități internaționale, raportate la etalonul O.M.S. din 1968. Se consideră că diagnosticul de toxoplasmoză congenitală poate fi luat în discuție de la 3000 U.I./ml.

— Testul de liză este dificil și periculos deoarece presupune paraziți vii, acuratețe mare tehnologică și respectarea unor măsuri severe igienico-antiepidemice. Riscul infecțios și dificultățile tehnice ce rezidă din respectarea cu stricteță a timpilor descriși de Frenkel și Jacobs reprezintă impedimente ce fac să se pună de multe ori în balanță valoarea diagnostică față de riscuri.

— Testul de imunofluorescență indirect, preconizat de Goldman în 1957, permite evidențierea răspunsului serologic mai precoce decît testul de liză și în concentrații ce permit o interpretare mai corectă. Folosirea albastrului Evans în soluția apoasă 1/10 000 elimină dificultățile fluorescenței nespecifice. Araujo, în 1971, arată că rezultatele fals pozitive pot fi întîlnite la bolnavi ce prezintă anticorpi antinucleari.

— Imunofluorescența directă evidențiază tot anticorpii litici dar are avantajul față de testul de liză, al evitării contaminării personalului de manipulare deoarece nu necesită prezența de germeni microbieni vii. Dezavantajele metodei constau în dificultățile de interpretare ce generează procente mari de rezultate fals pozitive și fals negative.

— Testul Remington are la bază dozarea prin intermediul imunofluorescenței a IgM antitoxoplasmice. IgM apar precoce în serul mamei, nu trec bariera placentară dar metoda dă rezultate fals pozitive și fals negative, legate de metodă și lipsa de specificitate antigenică a IgM (fig. 158) se folosește în depistarea infecțiilor acute.

— Reacție de fixare a complementului cu folosirea serului tip standardizat O.M.S. evidențiază două tipuri de anticorpi, tipul ușor intracelular și tipul greu membranal ce par a fi asemănătoare celor din testul de liză.

Testul de fixare a complementului folosește antigene preparate din exsudatul peritoneal al șoarecilor infectați sau din membrana corio-alantoidiană a oului embrionat de pasăre infectat. Antigenii denși au aceeași sensibilitate ca țesutul de liză, blocînd anticorpii ce participă la acest test. Antigenii ușori sînt mai puțin spe-

Scanned with OKEN Scanner

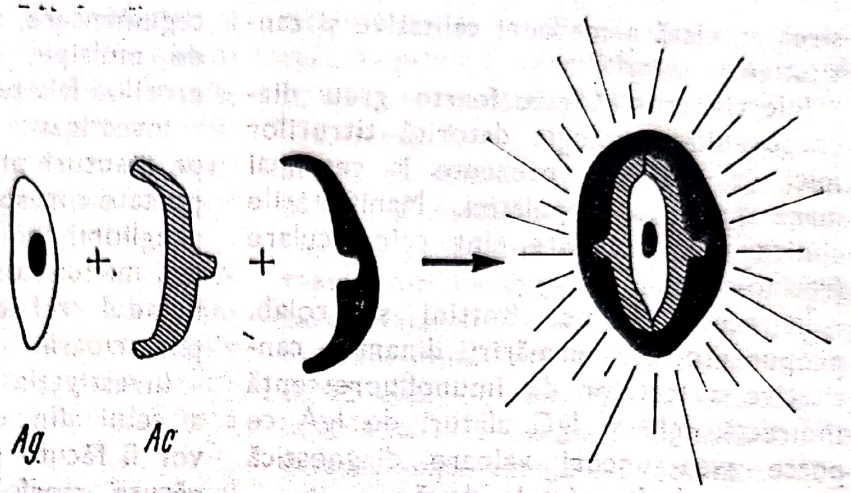



*Fig. 158.*—Reprezentarea schematică a testului de imunofluorescență indirectă în funcție de specificitatea serului antigamaglobulină umană, folosit pentru evidențierea IgM cu sau fără asocierea IgG (după J. Senterre).

cifici din punct de vedere antigenic și nu interferează cu reacția de liză Sabin-Feldman.

Testul de hemaglutinare indirectă a fost preconizat de Jacons și Lunde în 1957 și folosește antigene preparate prin liză în apă distilată a toxoplasmei *gondii* izolată din exsudatul peritoneal de șoarece și epurate prin metoda Fulton și Turk. Metoda originală folosea hematii tanate de oaie și antigen solubil la pH 6,4. Lewis și Kessel și mai tîrziu Hanaki aduc modificări metodei prin utilizarea hematiilor umane Rh negative sau a hematiilor de oaie fixate cu soluție de alcool-formalină, după metoda Park. Acest test se pozitivează mai tîrziu decît testul de liză, fiind deseori negativ în toxoplasmoza congenitală. Pozitivarea se realizează în jurul zilei a 18-a de la contaminare, ajungînd la valori de peste 1/10, în timp ce testul de liză se pozitivează în zilele 10—12 iar testul de fixare a complementului în ziua a 22-a, la titruri mai mari de 1/40.

— Testul de aglutinare directă, care dă rezultate fals pozitive într-o proporție de 1—2%, dar care are o sensibilitate mai mică decît testul de liză și imunofluorescență.

— Intradermoreacția la toxoplasmină se pozitivează tîrziu și are valoare redusă în diagnosticul toxoplasmozei congenitale. Diagnosticul serologic al toxoplasmozei congenitale presupune asocierea a cel puțin două metode, dată fiind variabilitatea răspunsului imunitar, umoral și erorile specifice testelor serologice.

**Interpretarea testelor serologice.** Conversia unui test din negativ în pozitiv reprezintă o dovadă de infecție acută recentă. Fluctuația concentrațiilor anticorpilor și a valorilor titrurilor investigațiilor serologice sînt deseori greu interpretabile, de aceea folosirea mai multor teste în eșalonare comparativă cu evoluția unui test dinamic; cum ar fi urmărirea la intervale diferite a concentrațiilor anticorpilor imunofluorescenți indirecți, valorile testului de liză, permite înlăturarea în multe cazuri a erorilor de interpretare.

În infecția congenitală mama prezintă un titru ridicat și stabil, de aceea interpretarea leziunilor fetale și corelarea cu investigația serologică a acestuia presupune cunoașterea răspunsului imun fetal și a virajului imunoglobulinic cantitativ și calitativ.

Diagnosticul infecției transplacentare este dificil, reacțiile de fixare a complementului și de hemaglutinare indirectă pot fi orientative dar nu certe. Testul Remington are valabitate în depistarea formelor congenitale și a celor acute. El poate da valori fals pozitive sau fals negative, de aceea se preconizează folo-

sirea asociată a metodei calitative și cantitative.

Infecția cronică este foarte greu diagnosticabilă serologic datorită titrurilor mici de anticorpi prezente la cea mai mare parte a populației. Manifestările clinice mai frecvente sînt cele oculare (retino-coroidiene).

În aceste forme, Rottini și colab. propun asocierea urmăririi dinamice cantitative a testelor de imunofluorescență indirectă, IgM și IgG alături de IgA ce poate avea uneori valoare diagnostică mai mare decît primele două.

Cercetarea valorii comparative a anticorpilor în umoarea apoasă și ser cu punerea în evidență a unor diferențe de concentrații de peste 8 ori mai mari la nivel ocular atestă etiologia toxoplasmozică a respectivei patologii oftalmologice.

În concluzie, serologia toxoplasmozei presupune cunoașterea mecanismelor imunobiologice materne și fetale, corelate cu forma clinică a afecțiunii și ori de cîte ori este posibil cu explorarea histopatologică a structurilor afectate. Interpretarea sa trebuie privită dinamic și în concordanță cu particularitățile imunoreactive și evolutive ale afecțiunii.

**Morfopatologia toxoplasmozei.** Certificarea infecției toxoplasmice presupune:

— leziuni inflamatorii limfo-reticulare proliferative;

— demonstrarea parazitului liber sau închistat în materialul cercetat;

— inocularea la șoareci cu demonstrarea în țesuturi a agentului patogen;

— corelarea datelor morfopatologice cu investigațiile serologice.

Aceste investigații sînt impuse de particularitățile biologiei parazitului și de multitudinea interrelațiilor patologice dintre agentul patogen și gazdă.

Demonstrarea prezenței toxoplasmozei chistice la indivizi perfect sănătoși autopsiați pentru decese accidentale, precum și rezultatele fals negative ale testelor tegumentare, arată necesitatea aplicării de multiple metode în scopul evitării erorilor fals pozitive și fals negative.

Investigarea morfologică se efectuează pe țesuturi proaspete, prelevate și transportate corespunzător, și va avea în vedere ganglionii limfatici, țesutul muscular, ficatul, măduva osoasă, endometrul, placenta, lichidul cefalo-rahidian, camera oculară posterioară.

Investigația lichidului cefalo-rahidian și a celui din camera oculară posterioară vor fi făcute prin coloratia Wright. Semnătura morfologică tisulară este reprezentată prin proliferarea limfo-reticulară cu prezența de chisturi sau forme vegetante. Simpla proliferare limfo-reticulară nu poate fi luată în considerație decît în cadrul modificărilor serologice specifice.

Modificările morfopatologice de la nivelul ganglionilor limfatici, întîlnite în toxoplasmoza dobîndită, au fost descrise de Sűm, Gaard și Magnuson în 1950, Piringer, Kuchinka, în 1953, arată că leziunile microscopice îmbracă aspectul micronodulilor limfoizi, confirmînd rezultatele lui Rab și Smith din 1947, care sub denumirea de reticuloză medulară limfo-histiocitară înglobau un cumul de leziuni etichetate de Letterer în 1953 ca patognomonice pentru limfogranulomatoza malignă.

În 1958, Piringer, Kuchinka și Saxen prin corelarea datelor morfologice cu investigațiile serologice și imunologice demonstrează că leziunile se datoresc infecției toxoplasmozice. Criteriile morfopatologice de diagnostic ale toxoplasmozei stabilite de autorii menționați sînt:

— hiperplazia foliculară asociată cu prezența unor insule neregulate de histiocite epitelioide localizate cortical și paracortical;

— mitoze în celulele germinale;

— invazie epitelioidă a celulelor germinale;

— distensia sinusurilor subcapsulare și a trabeculelor de către celulele monocitoide;

— creşterea numărului de limfocite şi mononucleare mari în cordoanele medulare. Aceste mononucleare mari reprezintă celulele sensibile la stimularea antigenică şi au fost denumite imunoblaşti (Dameshek), limfoblaşti reticulari (Hartsock), limfocite mari (Cottier).

Aceste celule se întîlnesc în hiperplazia limfoidă ganglionară din bolile infecţioase, predominant virale, şi stările de hipersensibilitate. Prezenţa chisturilor toxoplasmice în ganglionii limfatici este rar întîlnită.

Date histopatologice întîlnite în cursul toxoplasmozei acute dobîndite se asociază cu creşterea IgM şi IgA. Valoarea testelor IgM şi a imunofluorescenţei directe trebuie privită cu precauţie în cadrul toxoplasmozei cronice sau în antecedente, precum şi în toxoplasmoza cu test Sabin-Feldman cu titruri mai mari de 1/1 000.

Aspectele corelaţiilor morfopatologice ganglionare cu modificările imunoserologice sînt conturate în tabelele prezentate după Ronald Dorfman şi Jack S. Remington în New. Eng. J. med., 1973, 880—881.

**Imunoserologia toxoplasmozei.** Comportamentul imunoserologic în infecţia toxoplasmică prezintă o serie de particularităţi legate de aspectul evolutiv al bolii, particularităţile mecanismelor patogene, mecanismele imunobiologice, interferenţele limfocitare, imunoglobulinice şi macrofagice.

Cercetările experimentale efectuate de Sethi şi colab., în 1975, pe macrofage peritoneale de şoarece, au arătat că imunitatea antitoxoplasmică implică cooperarea limfocitelor T, macrofagelor şi a factorilor imunitari serici.

Imunitatea de transfer nu poate fi obţinută decît prin prezenţa limfocitelor T sensibilizate. Prezenţa limfocitelor T sensibilizate permite factorilor serici şi macrofagici distrucţia a 80—85% din germenii intracelulari în timp ce lipsa limfocitelor imune T scade potenţialul distructiv la 20—25%. Aceleaşi cercetări experimentale confirmă datele din literatură privind specificitatea răspunsului imun cu infecţia toxoplasmozică.

Cercetările lui Remington şi colab. au arătat că celulele T sensibilizate produc numeroşi mediatori ce activează macrofagele nesensibilizate. Un aspect particular rezultă din investigaţiile lui Jones şi colab., care au arătat că tratamentul macrofagelor cu ser imun inactivat termic înlătură capacitatea de activare a lor, dar nu influenţează activarea monocitară. Cercetarea experimentală a acţiunii limfocitelor sensibilizate de şoarece asupra macrofagelor a evidenţiat că facilitarea răspunsului imun depinde de timpul scurs de la infecţie pînă la introducerea limfocitelor. Introducerea în primele 12 ore determină răspuns marcat. Scurgerea a peste 20—24 de ore face ca multiplicarea intracelulară şi modificările macrofagice să scadă foarte mult eficienţa limfocitelor sensibilizate.

Profilaxia infecţiei toxoplasmice va cuprinde măsurile adresate populaţiei feminine neprotejate imunologic, reprezentată prin cazurile seronegative şi imunodeficitare.

Aceste măsuri vor consta în prăjirea şi fierberea corespunzătoare a cărnii înainte de consum, evitarea consumului de carne crudă sau insuficient preparată, în cursul sarcinii, spălarea salatelor şi a tuturor legumelor consumate crude cu jet de apă, spălarea corectă a tuturor vegetalelor şi fructelor şi limpezirea la jet de apă, evitarea oricărui contact cu pisicile şi cu excrementele de pisică.

La femeile ce muncesc în agricultură se vor lua măsuri de protecţie prin folosirea de mănuşi, spălarea corectă a mîinilor, dezinfecţie; se va evita de asemenea contaminarea picioarelor, prin folosirea de încălţăminte corespunzătoare.

În concluzie, măsurile profilactice vor căuta să evite contactul infectant şi deci apariţia primoinfecţiei în cursul sarcinii.

Scanned with OKEN Scanner

Terapia profilactică, la femeia gravidă, la care se presupune existența unei infecții toxoplasmozice prin modificările titrului anticorpilor, presupune un tratament prelungit (patru luni) cu patru cure de Rovamicină în doză de 3 g/zi, în trei prize, cu o durată de trei săptămîni pentru fiecare cură. Acest tratament profilactic antibiotic pare a reduce riscul contaminării fetale, dar nu influențează leziunile constituite.

Tratamentul curativ dispune de o serie de droguri între care menționăm:

— sulfadiazina, în doză de 0,10—0,15 g/kilocorp/zi sau asociații de 2—3 sulfonamide, administrate în 4 prize zilnice;

— pirimetamină, agent antifolic, administrată în doză de 0,5—1 mg/kilocorp/zi, în 2 prize; avînd în vedere efectele secundare embrio-fetale specifice produșilor antifolici, administrarea acestui preparat se va face cu mare prudență;

— spiramicina (rovamicina) nu trece decît cu mare greutate placenta, acumulîndu-se însă în concentrații mari în țesutul trofoblastic. Se va administra singură sau asociată cu corticoizi, cum ar fi metilprednisolon în doză de 1—2 mg/kilocorp/zi, formulă preconizată mai ales în toxoplasmoza cu localizări oculare. Tratamentul chimioterapic se va institui în toate cazurile suspecte de toxoplasmoză congenitală, precum și în cazurile simptomatice. Schema terapeutică va cuprinde pirimetamină + sulfadiazină, urmate de rovamicină, timp de o lună de zile. În formele infraclinice se preconizează trei cure separate, la un interval de 4—6 luni. În formele manifeste clinic schema terapeutică cuprinde 3—5 cure, după modelul prezentat anterior, sau un tratament prelungit cu durată între 6 luni și un an. Orice suspiciune de toxoplasmoză congenitală implică obligativitatea de instituire a terapiei, datorită imprevizibilității evolutive. Asocierea corticoizilor și individualizarea dozelor vor fi în concordanță cu fenomenele inflamatorii, localizarea lor, precum și evoluția sub tratamentul antibiotic.

În concluzie, tratamentul curativ al toxoplasmozei presupune asocieri medicamentoase complexe cu durată mare, iar folosirea preparatelor cortizonice depinde de particularitățile evoluției și topografia lezională.

## 8. Listerioza

**Definiție.** Infecție cu caracter epizootic și cu potențial morfopatogen fetal prin infectarea intrauterină a acestuia.

**Istoric.** În 1917, cu ocazia unei epizootii ce afecta șobolanii de nisip a fost evidențiat un agent patogen denumit inițial virusul infecțiilor din rîul Tigru.

În 1927, Pirie, în Africa de Sud, izolează și identifică germenul incriminat în cadrul epizootiei din 1917, denumindu-l *Listerella* hepatolitică.

În 1928, E. G. D. Murray izolează același germen de la iepurii de experiență în cadrul unei epizootii și-l denumește *Bacterium monocitogenes*.

Nyfeldt, în 1929, izolează prima dată germenul de la om la un caz suspect de mononucleoză infecțioasă.

Pirie, în 1940, propune denumirea de *Lysteria monocitogenes*. Cunoștințe privind evoluția patologiei listeriene înainte de anul 1917 nu apar în istoria microbiologiei.

Burar, în 1934, o implică în etiologia infecțiilor perinatale. Se presupune că regina Anna a Angliei ar fi avut o infecție genitală cronică de natură listeriană nepu-

tînd da naştere unui făt sănătos, deşi a avut 17 sarcini, din care 3 cu feţi morţi sau decese neonatale.

**Epidemiologie.** Gray şi Killinger, în 1916, raportează aproximativ 1 000 de cazuri de listerioză confirmate în lume din care 4/5 în ultimii 5 ani.

Între 1933 şi 1966, în S.U.A., aşa cum arată Busch, au fost evidenţiate aproximativ 731 de cazuri confirmate bacteriologic. În Canada, între 1952 şi 1972, au fost diagnosticate bacteriologic 101 cazuri. Evaluarea incidenţei epidemiologice este foarte greu de făcut deoarece:

— este greu de izolat din materialul infectat;

— creşte greu;

— este frecvent confundată cu difteroizii aşa cum s-a întîmplat de fapt şi prima dată în 1918 (Dumont şi Cotoni);

— lipsa de cunoaştere a tabloului clinic face ca să nu fie încadrate în această entitate şi explorate decît cazurile cu manifestări meningo-encefalitice;

— particularităţile evolutive în diferitele arii geografice şi asocierea patogenică la diverse agresiuni infecţioase ridică de asemenea dificultăţi de evaluare epidemică; de exemplu, în Europa, infecţia apare frecvent sub forma septicemiilor neonatale;

— rezervorul natural este foarte vast, cuprinzînd 37 de mamifere, peşti, crustacei, păsări de curte, căpuşe;

— răspîndirea largă în apele curgătoare, noroi, apa de canal, gunoi de casă, praf;

— durata mare de supravieţuire în solul umed, mediu favorabil de contaminare, ce asigură persistenţa germenilor de la 295 zile pînă la 2 ani;

— singura modalitate de transmisie longitudinală este reprezentată de infecţia intrauterină a fătului;

— nu se cunosc modalităţile de transmitere animal-om;

— transmiterea prin alimente, deşi incriminată pentru foarte multe: ouă, carne, lapte, este dovedită aproape cert numai pentru lapte. În sprijinul transmiterii lactate vin cercetările epidemiologice din Germania şi Cehoslovacia, din 1950, cînd consumul de lapte de vacă nepasteurizat a determinat frecvent septicemii neonatale. Ancheta epidemiologică a demonstrat că sursa era reprezentată de mastita bacteriană a vacilor;

— existenţa purtătorilor sănătoşi, dovedită prin evidenţierea germenilor în sînge, urină, organele genitale, nazo-faringe, face practic imposibilă delimitarea ariei de răspîndire epidemică;

— starea de purtători reprezintă un pericol pentru femeia gravidă, putînd determina contaminarea acesteia;

— purtătorul poate dezvolta infecţia în orice moment în care apare o perturbare a echilibrului biologic, iar dacă purtătorul este femeia gravidă şi dezechilibrul apare în cursul sarcinii, infecţia determină frecvent contaminarea fătului;

— multe infecţii genitale cronice sau infecţii acute recidivante sînt considerate din ce în ce mai frecvent a fi de etiologie listeriană.

Aceste date epidemiologice arată particularităţile de distribuţie şi exteriorizare ale infecţiei listeriene.

**Bacteriologice.** *Lysteria monocitogenes* este un germen grampozitiv, mic, uniform colorat, ce poate fi confundat uşor cu *Corynebacterium*, *Erisipelotrix*, iar distribuţia coloniilor pe mediul de cultură pretează la confuzie cu streptococii β-hemolitici.

Serologic, se descriu mai multe serotipuri datorită prezenţei a 5 antigene somatice şi 4 antigene flagelare. O metodă de tipizare şi diferenţiere este reprezentată şi de incubarea la 4°C, temperatură la care listeria se dezvoltă foarte bine, în timp ce ceilalţi germeni nu se mai dezvoltă. Dealtfel, refrigerarea cu recultivarea germenilor la 3 luni de la introducerea la incubator reprezintă o metodă

Scanned with OKEN Scanner

bună de izolare a acestuia din produsele patologice.

Examinarea pe preparatul în picătură groasă permite identificarea germenului grație motilității sale.

**Diagosticul de laborator.** Se bazează pe prelevări din gît, urină, lohii, sînge, lichid amniotic, lichid cefalorahidian, ochi. Izolarea prin refrigerare, cu examinarea în picătură groasă, serotipaj, inocularea oculară la cobai cu cercetarea cheratoconjunctivitei nespecifice, alături de investigația serologică cu toate elementele sale de incertitudine fals pozitive și fals negative datorită fenomenului de încrucișare antigenică, reprezintă mijloacele diagnostice paraclinice.

Cercetările efectuate de Wimblod prin evidențierea anticorpilor listerieni O cu ajutorul reacției de fixare a complementului și aglutinării O nu sînt concludente deși autorul, pe 2271 femei cu sarcini normale, ce au născut feți sănătoși, reprezintă un procent de 1,1% cazuri cu titru de aglutinare O mai mare de 1/64 și de fixarea complementului mai mare de 1/30, în timp ce pe 121 de femei cu avorturi spontane titruri serologice semnificative au fost întîlnite în 16,5% cazuri.

**Tabloul clinic.** La om, are un caracter polimorf, mergînd de la forme oligosimptomatice pînă la diferite entități ca: meningită, pneumonie, mononucleoză infecțioasă, endocardită bacteriană subacută, uretrită, cistită, conjuctivită, septicemii neonatale, infecții oportuniste, boală abortivă. Forma septicemică se întîlnește mai ales la nou-născuți și adulți peste 45 de ani, ce prezintă patologie mieloproliferativă, imunodeficiențe, tratament imunosupresor etc. La nou-născut, tabloul clinic este variat, mergînd de la septicemie, meningoencefalită, pneumopatii acute, pînă la asociații ale diverselor aspecte patologice septice, cu sau fără sindrom eruptiv. Apariția erupțiilor tegumentare în infecțiile neonatale reprezintă semnalul unui prognostic rezervat. Seebyger, în 1961, în monografia despre listerioză, distinge următoarele tablouri clinice:

— septicemie cu amigdalită și mononucleoză;
— febră oculo-glandulară;
— limfadenopatie cervicală febrilă;
— meningită și meningo-encefalită;
— granulomatoză septică;
— pneumonie tifoidică;
— granulomatoză infantilă septică;
— infecția listeriană din cursul sarcinii;
— listerioza cutanată;
— alte forme, cum ar fi: uretritele cronice, coexistente cu infecții gonococice, infecții ale căilor aeriene superioare nespecifice, infecții oportuniste etc.

*Infecția listeriană în cursul sarcinii* poate apărea ca urmare a unei contaminări primare deciduo-trofoblastice sau ca urmare a exacerbării unei infecții latente. Infecția listeriană în cursul sarcinii poate avea o exteriorizare clinic manifestă, severă sau frustă, putînd determina o patologie gestațională multiplă: avorturi, naștere prematură, moarte intrauterină a produsului de concepție, infectarea acestuia etc. Contaminarea listeriană a produsului de concepție în cursul sarcinii se realizează transplacentar prin infectare placentară și fetală, cu determinarea unei septicemii fetale, cu eliminarea germenilor în urină și reintrarea în circuitul fetal digestiv prin intermediul lichidului amniotic. Mortalitatea fetală ajunge în aceste cazuri pînă la 90% și are loc la cîteva zile de la apariția septicemiei. Alteori, fătul dezvoltă tabloul septicemic în perioada neonatală, evidențiat prin detresă respiratorie, cianoză, diaree, *rash*, conjunctivită purulentă, convulsii, ce duc la deces fetal. Investigația morfopatologică, în aceste cazuri, evidențiază arii multiple de necroză fetală care au o topografie clasică, hepatică, deși frecvent afectează majoritatea structurilor viscerale. În literatură se discută foarte mult, dacă instituirea terapiei la mamă, în momentul apariției stării septice, poate preveni leziunile fetale. În această

Scanned with OKEN Scanner

problemă părerile diferiților autori sînt foarte controversate, astfel încît nu se pot formula linii de conduită. Infecția meningo-encefalitică neonatală pare a fi, mai ales, rezultatul unei contaminări cu ocazia parturiției, cu punct de plecare căile genitale și urinare. Meningo-encefalita neonatală dă un procent de 40—50% mortalitate; sechelele psiho- și neuromotorii nu sînt încă bine cunoscute statistic.

Suspiciunea de infecție listeriană în cazul unui nou-născut cu tabloul patologic de septicemie sau meningo-encefalită se va baza pe următoarele elemente: afecțiune febrilă neelucidată etiologic în ultimele 2—3 săptămîni premergătoare nașterii; patologie obstetricală încărcată (boală abortivă, nașteri de feți morți, mortalitate perinatală etc.). Corelarea infecției listeriene cu boala abortivă este diferită, în literatură incidența oscilînd între 3—5% și 40—50%.

Investigațiile bacteriologice au arătat că listeria se găsește în căile genitale feminine destul de frecvent. S-a dovedit prezența listeriei și în lichidul seminal, ceea ce pune în discuție rolul contaminării venerіene în infectarea femeii.

Activarea infecției în cursul sarcinii este foarte discutată din punctul de vedere al sediului de declanșare a contaminării, luîndu-se în discuție atît poarta de intrare genitală cervico-endometrială, cu invazie hematogenă, cît și activarea unor focare la distanță, cu invazie de asemenea hematogenă.

Cercetarea bacteriologică prin prelevări de sînge, lohii, urină, în primele 10 zile de la naștere, efectuată la mamele ce au dat naștere la copii cu patologie infecțioasă neexplicată epidemiologic arată frecvent prezența listeriei. Studiile de epidemiologie au arătat că listerioza, alături de eritroblastoză, sifilis, toxoplasmoză și rubeolă, reprezintă o cauză majoră a morbidității fetale și mortalității neonatale, precum și un factor important al morbidității infantile.

**Tratamentul listeriozei.** Conduita terapeutică în listerioză este tot atît de controversată ca și afecțiunea.

Terapia cu tetracicline, în doze de 500 mg la 6 ore, deși a fost probată *in vivo* și *in vitro* nu poate fi instituită în sarcină datorită riscului embrio-fetal binecunoscut al drogului. Între efectele embrio-fetale secundare menționăm anomaliile smaltului dentar, hepatotoxicitatea, patologia hematologică etc. Lipsa de traversare a barierei hemato-encefalice face ca drogul să fie ineficient în formele meningo-encefalitice.

Ampicilina, 200—250 mg/kilocorp/zi, în doză totală de 6—12 g/zi, dă rezultate terapeutice considerate bune.

Eritromicina, în doză de 2—4 g/zi, pare a avea un efect favorabil asupra afecțiunii, deși s-au semnalat cazuri de rezistență.

Cloramfenicolul, drog activ și cu bune rezultate terapeutice, nu poate fi utilizat în cursul sarcinii datorită complicațiilor hemato-medulare.

Actualmente, drogul cel mai eficace, în cadrul terapiei listeriene din sarcină este considerat a fi Ampicilina. Asocierea corticoterapiei la Ampicilină, după unii autori, ar da rezultate bune în terapia formelor asimptomatice. Problema terapiei listeriozei ridică numeroase dificultăți datorită atît particularităților comportamentului germenului sub influența agenților terapeutici, cît și slabei participări în procesul antiinfecțios a mecanismelor imunitare serice ale gazdei.

Scanned with OKEN Scanner

# 9. Bolile cu transmitere sexuală

Incidența bolilor cu transmitere sexuală tinde să atingă proporții foarte mari în multe din țările lumii, deși s-a crezut că odată cu introducerea antibioticelor și evoluția standardului social și cultural se va putea vorbi de o eradicare a lor. Stabilirea incidenței reale a îmbolnăvirilor veneriene este foarte dificilă datorită particularităților clinice și evolutive ce pretează la confuzii diagnostice, precum și terapiei antibiotice aplicate fără discernămînt. Aceste elemente fac ca posibilitățile profilactico-curative să fie destul de limitate.

În practica obstetricală profilaxia și terapia afecțiunilor cu transmitere sexuală joacă un rol fundamental în îmbunătățirea indicilor de asistență calitativă materno-fetală.

Aceste măsuri intră în cadrul obligațiilor din consultația prenatală. De aceea, prezentarea lor succintă va permite fundamentarea rolului complex al consultației gravidice prenatale și importanța unei corecte dispensarizări a gravidei.

Cu ocazia primei consultații prenatale (din cele 8 obligatorii) se va face neapărat investigația serologică tip R.B.W — V.D.R.L., precum și explorarea ginecologică cu examinarea atentă a tuturor scurgerilor și a aspectului mucoaselor genito-urinare. De asemenea tot cu această ocazie se va preleva o lamă pentru examenul bacteriologic al conținutului vaginal și cervico-uretral, ori de cîte ori datele clinice o impun, făcîndu-se mențiuni pentru căutarea gonococului ori de cîte ori există suspiciune clinică. În practică, se va proceda la suspicionarea unei boli cu posibilitate de transmitere veneriană, în toate cazurile cu leucoree abundentă, cu fenomene inflamatorii genitale, uretrale, vezicale, evitîndu-se pe cît posibil etichetarea lapidară cu termenul de leucoree nespecifică. În funcție de tabloul clinic și datele examenului citobacteriologic, corelate cu datele epidemiologice, se va trece la adoptarea atitudinii practice, cu îndrumarea pentru tratament în rețeaua dermato-venerologică.

Modificările induse de starea de gestație la nivelul receptorului vaginal, caracterizată prin transformări biochimice, metabolice și exprimată prin modificările de pH și de floră de colonizare, creează premise favorabile pentru infecția gonococică, care în condițiile sarcinii apare cel mai adesea asociată cu afecțiuni nespecifice, micotice, parazitare. Acest polimorfism etiologic stă la baza exteriorizării atipice a procesului infecțios, care îmbracă formă pauci- sau asimptomatică (tabelul 93).

Modificările imunobiologice locale și sistemice induse de sarcină, tratamentul antibiotic, indicat uneori cu mare ușurință pentru diferite afecțiuni intercurente, chiar în cazul unei lipse a etichetei etiologice certe, duc la ștergerea și atipia tabloului

Scanned with OKEN Scanner

clinic. Un rol important în profilaxia acestor afecțiuni este jucat de respectarea cronologiei corecte și a calității consultației prenatale în conformitate cu indicațiile M.S. de îngrijire și profilaxie neonatală. În acest fel, se conturează aspectul polimorf al bolilor cu transmitere sexuală precum, și importanța derulării corecte și complete a tuturor etapelor de asistență materno-infantilă.

**Terminologie.** Bolile cu transmitere sexuală sînt cunoscute și sub denumirea de boli cu transmitere veneriană sau boli veneriene.

În cadrul bolilor veneriene, clasic, se includ: luesyl, gonoreea, șancrul moale, limfogranulomatoza Nicolas-Favre, vegetațiile veneriene. În prezent, noțiunea de boli cu transmitere sexuală capătă un contur mai larg, incluzîndu-se în acest cadru toate afecțiunile ce au drept cale de transmitere actul sexual. Din punctul de vedere al obstetricianului această extensie noțională are foarte mare importanță practică, deoarece permite adoptarea unor măsuri profilactice și terapeutice corespunzătoare. Valabilitatea acestor afirmații este confirmată de consecințele fetoneonatale grave ale infecțiilor cu punct de plecare căile genitale materne, cum ar fi virusurile citomegalice, virusuri herpetic de tip II, virusul hepatitei epidemice etc. Aceste efecte merg de la patologia de tip dismorfogenetic, deces intrauterin, septicemie, deces neonatal, pînă la diferite sechele neuro-psiho-motorii.

Germenii infecțiilor cu transmitere sexuală au o heterogenitate foarte mare, posedînd o serie de caracteristici biologice genitotrope, ce par a ține de particularitățile termice, metabolice, biochimice, de umiditate ale căilor cervico-vagino-vulvare și perineale.

Autorii anglo-saxoni împart bolile cu transmitere sexuală în două grupe:

— boli venerice propriu-zise;

— boli cu transmitere atît sexuală, cît și prin alte modalități.

Termenul de boli venerice cuprinde, în sensul larg al folosirii practice, totalitatea afecțiunilor transmise sexual. Cu toate că foarte mulți germeni patogeni pot fi transmiși sexual, deoarece actualmente nu pot fi probate proprietățile patogene și entitățile clinice produse de aceștia, lista bolilor cu transmitere sexuală este departe de a fi atotcuprinzătoare. Aceasta explică variația de la o etapă la alta și de la o școală venerologică la alta a nomenclatorului bolilor cu transmitere sexuală. Acest nomenclator este mult amplificat față de afecțiunile considerate clasic drept veneriene ce includeau luesul, gonoreea, șancrul moale, limfogranulomatoza și condilomatoza genitală.

Actualmente, în rîndul bolilor cu transmitere sexuală se includ micoplasmele, difteroizii, virusurile citomegalice, hepatita B, existînd autori care tind să includă aci și carcinomul de col uterin. Prezentarea grupată a bolilor cu transmitere sexuală întîlnite la om ar putea fi făcută astfel:

| Grupul de germeni patogeni | Germenul patogen | Afecțiunea |
|---|---|---|
| Spirochete | *T. Pallidum* | Sifilis |
| Bacterii | Gonococ | Gonoree |
| | *H. Ducreyi* | Șancrul moale |
| | Donovania | Limfogranulomatoza inghinală |
| | *Haemophilus vaginalis* | Colpita cu *Haemophilus* |
| Virusuri | *Chlamydia* | Uretrite negonococice, limfogranulomatoza venerică |
| | *Herpex simplex* tip II | Herpesul genital |
| | Virusul Papova | Condiloamele acuminate |
| | | *Molluscum contagiosum* |
| Protozoare | *T. vaginalis* | Colpita tricomoniazică |
| Fungi | *C. albicans* | Moniliaza vulvovaginală |
| | *Epidermophyton inguinale* | *Tinea cruris* |
| Paraziți | *Acarus scabiei* | Scabia |
| | *Phthirius pubis* | Pediculoza |

Scanned with OKEN Scanner

Afecțiuni cu transmitere probabil și sexuală neincluse de toți autorii în această categorie:

| Grupul de germeni | Germenul patogen | Afecțiunea |
|---|---|---|
| Virusuri | Citomegalovirusuri | Colpocervicită citomegalică |
| | Virusul hepatitei B | Hepatita epidemică de tip B |
| | Virusul oncogen? | Carcinomul cervical |

# 1. Infecția gonococică

**Generalități.** Afecțiune a cărei incidență a crescut foarte mult în ultimii 10 ani, fiind considerată ca infecția venerianã cea mai răspîndită din lume.

În Danemarca, incidența gonoreei în 1971 era de 300 cazuri la 100 mii locuitori cu un total de 15 000 de cazuri la toată populația, comparativ cu 1957 cînd incidența era de 100 cazuri la 100 mii locuitori cu cifra globală de 4 000 de cazuri. Aceeași incidență crescută a gonoreei se remarcă în S.U.A., unde de la 1 800 000 cazuri în 1969 s-a ajuns la 2 500 000 în 1971. În 1971, un raport O.M.S. estimează la aproximativ 60 000 000 numărul cazurilor de gonoree din lume. Rapoartele venerologice din majoritatea țărilor lumii arată o creștere marcată a infecției gonococice, mai ales în ultimii ani, încercîndu-se numeroase tentative de rezolvare epidemiologică.

**Aspecte epidemiologice.** Un rol important în proliferarea îmbolnăvirilor îl au formele asimptomatice, ce reprezintă 50—75% din cazurile de îmbolnăviri la femei și 15—20% la bărbați. Se mai discută tratamentele antibiotice incomplete, erorile de diagnostic. Repartizarea corectă a indicelui de îmbolnăvire este dificilă datorită:

— particularităților biologice ale germenului;

Din aceste numeroase afecțiuni, bolile venerice majore sînt reprezentate de gonoree, sifilis, șancrul moale, granulomatoză inghinală, limfogranulomatoză inghinală și herpesul genital.

— dificultăților diagnosticului de laborator;

— lipsei unor metode serologice specifice;

— aspectelor atipice de exteriorizare clinică.

**Aspecte de biologie a Neisseria gonorrhoeae.** Gonococul este un agent microbian aproape specific omului (singurul animal receptiv fiind cimpanzeul). Inocularea *in vitro* cu gonocici a oviductului uman și de iepure determină creșterea marcată a germenului cu diferența că viteza de creștere este de 10 ori mai mare pe țesutul uman. Cercetarea comportamentului oviductului arată că activitatea ciliară încetează la 2—4 ore de la inoculare. Studiile de electronomicroscopie au arătat o evoluție în etape a infecției gonococice ce îmbracă următoarea configurație:

— atașarea de microvilii celulelor neciliate;

— pătrunderea intracelulară ce începe după aproximativ 20 de minute;

— scăderea colorabilității celulelor ciliate;

— modificări de tip necrotic cu decesul celulelor ciliate după aproximativ 64 de ore de la inoculare;

— pătrunderea profundă a germenului în citoplasma celulelor secretorii;

Scanned with OKEN Scanner

— organizarea în grămezi intra- și intercelulare.

Rezultatele obținute arată că leziunile celulare sînt induse mai ales de produșii de matabolism și că invazia celulară afectează în special componentele secretorii. Patologia celulelor ciliare este secundară leziunilor structurilor secretorii. Aceste date evidențiază particularitățile interrelațiilor diferitelor structuri celulare în cadrul oviductului. Diferența de comportament între oviductul uman și cel de iepure atestă complexitatea factorilor locali, tisulari, imunitari, inflamatorii, ce intervin în semnătura lezională și particularitățile infecției gonococice.

Din punct de vedere microbiologic, gonococul apare sub formă de coci ovalari, reniformi, cu dimensiuni de 0,8/0,6 μ ce se așază în perechi, tetrade, octeturi sau grămezi, foarte rar singuri. Morfologia gonococilor a fost asemănată cu boabele de cafea iar așezarea în perechi sau tetrade îmbracă configurația asemănătoare grupării pe același model a boabelor de cafea. Se colorează ușor, sînt gramnegativi, deși în culturi pot deveni grampozitivi. Sînt germeni imobili, nesporulați, neîncapsulați.

Examenul pe lamă arată prezența lor intraleucocitară, mai ales în formele acute, în timp ce în formele cronice frecvent sînt localizați extracelular. Din punct de vedere al comportamentului respirator sînt aerobi și numai facultativ anaerobi. Acești germeni prezintă o serie de particularități comportamentale privind însămînțarea și creșterea, de aceea, mediile respective trebuie să fie medii cu indice mare de umiditate, concentrație de $CO_2$ între 2 și 10%, temperatură între 35—36°C și pH între 7,2—7,6. Particularitățile metabolice constau în folosirea preferențială a glutaminei și cocarboxilazei.

În preparatele proaspete aspectul germenilor este aproximativ uniform pentru ca în studiile efectuate pe preparate prelevate după 24 de ore de incubație, să arate colonii rotunde, cu diametrul de 1—5 mm, convexe, albe-gri, cu o suprafață strălucitoare netedă și cu margini netede. Incubația pe mediu de cultură determină apariția celor patru tipuri serologice, dintre care numai tipul 1 și 2 sînt virulente la om. Aceste tipuri prezintă particularități de structură electronomicroscopică, caracterizată prin prezența unor pili imunologici specifici.

Gonococii sînt germeni fragili, care nu rezistă la uscare mai mult de 1—2 ore, fiind inactivați, de asemenea de căldura umedă peste 55°C, razele ultraviolete, sărurile de argint etc. Injectarea de lizate gonococice la om determină o serie de modificări generale asemănătoare celor induse de endotoxină.

**Patogeneză și patologie.** Contaminarea se realizează cel mai adesea pe cale veneriană, avînd la bază susceptibilitatea structurilor glandulare și mucoase acoperite de epiteliu cilindric, care este mult mai sensibil decît cel pavimentos. Epiteliul de tranziție prezintă un comportament de rezistență variabilă. La bărbat, glandele uretrale și zonele de evaginare reprezintă sediile de infectare primară, unde apare o reacție inflamatorie exsudativă purulentă. Examenul microscopic arată că acest exsudat constă din polimorfonucleare în diverse faze de dezintegrare, cu prezența intracelulară de gonococi, grupați după modelul amintit. Modificările de la nivelul structurilor subepiteliale constau în hiperemie, edem, infiltrație leucocitară. La femeie, regiunile cel mai frecvent afectate sînt uretra și cervixul. Inflamația acută de la nivelul treimii anterioare a uretrei determină eversiunea și edemul meatului uretral. Concomitent cu afectarea uretrală sînt infectate glandele periuretrale. O particularitate a gonoreei la femeie constă în afectarea destul de frecventă a glandelor Skene și Bartholin, ce pot ajunge la abcese odată cu blocare prin edem, inflamație, exsudație a căilor excretorii. Modificările inflamatorii de la nivelul colului uterin

Scanned with OKEN Scanner

determină exocervicite cu reversiunea joncțiunii mucoasei. Cercetarea microscopică a exsudatului prelevat de la nivelul cervical, parauretral arată prezența de leucocite cu evidențierea în polimorfonucleare a gonococilor intracelulari. Mucoasa vaginală prezintă grade diferite de inflamație, adesea aceasta rezumîndu-se mai ales la exsudatul muco-purulent. Participarea la procesul infecțios a structurilor labiale vulvare este inconstantă, iar atunci cînd apare clinic îmbracă forma leziunilor edematoase. În literatură, în ultimii ani, se vorbește tot mai mult de modificările inflamatorii infecțioase de tip gonococic întîlnite la nivelul regiunii ano-perineale și buco-faringiene, a căror importanță epidemiologică pare să se contureze tot mai mult.

În funcție de particularitățile funcționale ale mecanismelor de apărare, de precocitatea diagnosticului și corectitudinea tratamentului, procesul infecțios poate rămîne cantonat la nivel vulvo-vagino-cervico-uretral sau se poate extinde la nivelul structurilor supraiacente, cuprinzînd endometrul, trompele, ovarul și peritoneul pelvin. Modificările la nivelul organelor menționate îmbracă aspectul leziunilor exsudativ-purulente și stau la baza unei serii de procese patologice cum ar fi endometritele, anexitele, pelviperitonitele, care reprezintă complicații cu repercusiuni multiple atît asupra biologiei reproducerii, cît și asupra biologiei organismului feminin în general. În cadrul infectării supracervicale, așa cum apare din descrierea făcută cu ocazia analizei biologiei germenului, acesta joacă un rol, mai ales de prim agresor, ce perturbează integritatea și proprietățile de apărare ale mucoaselor, urmînd ca definitivarea lezională să fie semnată de germeni aerobi sau anaerobi sau în diverse asociații.

Diseminarea la distanță, în special perihepatică articulară sau la alt nivel, reprezintă forme de septicemie gonococică care vor fi discutate aparte.

Gonoreea rectală este întîlnită la ambele sexe, îmbrăcînd aspectul leziunilor purulente, care se exteriorizează clinic și bacteriologic la nivelul pliurilor și epiteliului cilindric sau la nivelul joncțiunii scuamo-epiteliale.

Gonoreea faringiană se întîlnește în aproximativ 10—20% din cazurile de practici sexuale aberante.

Gonoreea conjunctivală a nou-născutului este determinată de inocularea în cursul parturiției, în lipsa institutuirii corecte a măsurilor de profilaxie. Manifestările sînt caracterizate prin inflamație acută supurată însoțită de ulcerații corneene și hipervascularizație. Leziunea poate fi unilaterală, dar în mod curent afectează ambii ochi. Manifestările clinice apar la 2—3 zile de la inoculare și se caracterizează prin edem palpebral, blefaro-conjunctivită, cu exsudat purulent abundent la nivelul ambilor ochi. Inflamația se întinde progresiv în profunzime, debutînd la nivel conjunctival și afectînd ulterior corneea. Leziunile corneene sînt caracterizate prin ulcerații, urmate de cicatrizări sclero-retractile, ce afectează în grade diferite acuitatea vizuală, ajungînd pînă la orbire.

Conjunctivita gonococică a fost considerată stinsă odată cu introducerea penicilinei, ceea ce a determinat în multe părți renunțarea la profilaxia tip Credé. Reapariția după 1959 a unor focare edemo-epidemice de conjunctivită gonococică la nou-născut a determinat reevaluarea profilaxiei clasice. Importanța profilaxiei conjunctivitei gonococice este reliefată de faptul că aproximativ 10—15% din femeile gravide sînt purtătoare asimptomatice de gonococ, iar incidența infestării neonatale oscilează între 1/200—1/500 nașteri.

Profilaxia se realizează prin folosirea soluțiilor de nitrat de argint în concentrație de 1%, păstrate în sticle de culoare închisă, ferite de lumină. Soluția se va schimba la fiecare 24 de ore. Amănuntele practice privind realizarea profilaxiei sînt redate în « Biologia reproducerii umane »,

Scanned with OKEN Scanner

Ed. medicală, 1976. Odată depistată, conjunctivita gonococică beneficiază de tratament local, în instilații oculare și general-parenteral cu penicilină. Datele publicate în literatură arată că instituirea precoce și conducerea corectă a tratamentului duce la vindecări fără sechele în peste 85—95% din cazuri.

**Aspecte clinice uro-genitale.** Din numeroasele forme clinice sub care se poate prezenta infecția gonococică genitală vom insista asupra salpingitei și salpingo-ovaritei, datorită frecvenței, ce oscilează între 2—3% și 10% din totalul îmbolnăvirilor, precum și asupra consecințelor morfologice și funcționale la nivelul respectivelor organe. Anexita gonococică îmbracă, cel mai adesea, aspectul unei inflamații acute ce poate fi rezolvată în stadiul evolutiv, mai ales printr-un tratament corect instituit sau poate ajunge la o leziune purulentă închistată de tip abces tubar, ovarian sau tubo-ovarian a cărui evoluție poate fi cronică. Așa cum am văzut cu ocazia analizei bacteriologiei infecțiilor pelvi-genitale acute, discordanța mare între datele cercetărilor bacteriologice, uretro-cervicale și de la nivelul colecțiilor supurate parauterine sau peritoneului pelvin, privind incidența gonococului, fac foarte dificilă o evaluare corectă a participării patologice a acestuia. În general, se consideră că gonococul este frecvent întîlnit în stadiile inițiale, pentru ca ulterior să fie distrus prin cuplarea mecanismelor imunobiologice și de antagonism microbian.

Infecția seroasei peritoneale, reprezentînd propagarea prin contiguitate a procesului de la trompe și ovar, îmbracă forme diferite, mergînd de la procese peritoneale abcedate, pelviperitonită, pînă la peritonită generalizată. Incidența acestor infecții este maximă în jurul vîrstei de 20—25 de ani, de altfel corespunzătoare maximului de distribuție a gonoreei în general.

**Septicemia gonococică.** Termenul de septicemie gonococică este foarte controversat în literatură, fiind frecvent înlocuit cu noțiunea de gonococie extragenitală. Confuzia derivă din lipsa cunoașterii precise a mecanismelor patogenice, discutîndu-se, între altele, acțiuni toxinice la distanță, modificări de tip Schwartzmann etc. Cercetările lui Danielsson din 1971, ce au evidențiat cu certitudine caracterul septicemic al leziunilor, au înlăturat, în mare parte, confuzia, aducînd în același timp precizarea mecanismelor patogenice. Evaluarea incidenței septicemiei gonococice este departe de a corespunde realității datorită particularităților clinico-patologice ale acestei afecțiuni. Frecvența formelor septicemice a variat în decursul diferitelor intervale de timp. Astfel, între 1937—1940 frecvența era de 0,3% pentru ca actualmente să fie de 2,5%, dintre care infecțiile feminine reprezintă 75% din cazuri. Această preponderență la sexul feminin ține mai ales de faptul că 85% din îmbolnăvirile feminine sînt asimptomatice. Leziunile septicemice gonococice pot îmbrăca aspectul de gonococii cutanate și mucoase, gonococii ale organelor interne.

Gonocociile cutanate apar ca urmare a inoculării directe sau prin diseminare hematogenă. Clinic leziunile îmbracă aspecte care merg de la manifestări solitare pînă la erupții tegumentare polimorfe septice, încadrate în tabloul stării septice respective. Diseminarea cutanată reprezintă manifestarea secundară a septicemiei cu punct de plecare infecția gonococică genitală netratată sau prost tratată.

Examenul histopatologic al leziunilor cutanate arată arteriolită și hiperplazie endotelială și infiltrat limfoplasmocitar cu prezența de diplococi gramnegativi intra- și extracelulari.

Artrita gonococică reprezintă o altă formă clinică a septicemiei gonococice. Articulațiile cel mai frecvent afectate sînt articulația genunchiului, articulațiile piciorului, articulația pumnului. Diagnosticul se stabilește pe baza elementelor inflamatorii edem, eritem, febră, dureri, corelate

Scanned with OKEN Scanner

cu datele epidemiologice şi bacteriologice. Caracteristic pentru artrita gonococică este aspectul migrator al leziunii şi dispariţia spectaculară sub tratament antibiotic a manifestărilor.

**Perihepatita gonococică — sindromul Fitz Hugh-Curtis.** Reprezintă o formă de septicemie gonococică ce are ca element caracteristic hepatomegalia dureroasă. Diseminarea infecţiei se realizează pe calea limfaticelor retroperitoneale. Un element de mare importanţă practică este reprezentat de problemele de diagnostic diferenţial ridicate de această formă clinică.

Meningita gonococică este o complicaţie rară, putînd îmbrăca uneori aspectul sindromului Watherhouse-Friederichsen.

Manifestările cardiace ale septicemiei gonococice sub forma de miocardite, endocardite şi pericardite sînt rare, nu au elemente specifice clinice, dar trebuie să intre în discuţie în cadrul investigaţiei epidemiologice.

**Diagnosticul gonoreei la femeie.** Populaţia feminină infectată reprezintă rezervorul de purtători simptomatici şi asimptomatici. Stabilirea diagnosticului presupune prelevarea bacteriologică corectă cu ansă, tampon, de la nivel periuretral, endogenital sau din alte zone, colorare gram şi examen la obiectiv de imersie × 1 000. Alte coloraţii folosite sînt cu albastru de metilen 1%, safranină 3%, care însă prezintă dezavantajul identificării numai morfologice. Examenul pe lamă prezintă o serie de erori determinate de alte neiserii cum ar fi *N. saprofitica, N. flava, N. sicca, N. catharralis, N. meningitidis.*

Cultura pe mediul Thayer-Martin introdusă de acesta în 1964 (prin adăugarea la mediu de ristocitină şi polimixină, care împiedică creşterea saprofiţilor de suprainfecţie *N. saprofitica,* proteus, coli) are dezavantajul pierderii a 5% din acurateţea de depistare a germenului. Acest mediu conţine în plus 5—10% bioxid de carbon. Aspectul coloniilor pe mediu a fost descris anterior, aci menţionîndu-se doar testele de diferenţiere, cum ar fi testul oxidazei şi coloraţia gram a frotiului din cultură. În venerologia curentă diagnosticul de gonoree cu ajutorul culturilor se face prin:

— colonii specifice pe medii selective;
— testul oxidazei — pozitiv;
— frotiu gram pe culturi pozitive cu morfologie tipică. Menţionăm că aceste criterii sînt valabile numai pentru sursa genitală. Celelalte zone de infecţie impun completarea investigaţiilor cu:
— fermentarea glucozei;
— imunofluorescenţă directă, ce permite stabilirea diagnosticului într-o oră;
— imunofluorescenţă indirectă întîrziată dar cu specificitate mai mare.

Prelevările bacteriologice trebuie făcute în condiţii speciale, fără irigaţii sau medicaţii intravaginale, timp de 12—24 de ore şi fără a urina minimum 2—4 ore înainte de prelevare.

Investigaţiile bacteriologice la femeile cu infecţie gonococică, efectuate din material reoltat de la nivelul diverselor organe, dau următoarele procente (după H. Perroud, 1975):

— uretra = 77,7% cazuri pozitive;
— col = 93,9% cazuri pozitive;
— rect = 49,1% cazuri pozitive;
— rect + col = 100% cazuri pozitive;
— col + uretră = 93,8% cazuri pozitive.

50% din femeile ce au avut o gonoree păstrează germenul în rect prin autoinoculare, de aceea mulţi autori indică obligativitatea prelevării rectale în investigarea bacteriologică a gonoreei asimptomatice.

La noi în ţară, M. Gavrilescu şi Maria Lazăr propun un mediu de cultură cu hidrolizat de lactalbumină, aşa cum apare publicat în Buletinul M.S. nr. 9/1971, modificat sub forma unei formule îmbunătăţite în 1973, publicat în Dermato-venerologia vol. XVIII, pag. 488—489.

Scanned with OKEN Scanner

**Asocierile patologice în infecția genitală de tip gonococic.** În majoritatea țărilor lumii se semnalează, pe lîngă creșterea îmbolnăvirilor gonococice, o înmulțire vertiginoasă a asocierilor patologice cu infecțiile cu candida și *Trichomonas*.

Studii extensive de bacteriologie și venerologie au evidențiat următoarele date:

— frecvența cea mai mare a asocierii patologice este reprezentată de asociația gonoree/tricomoniază, ce este apreciată la 20—50%;

— pe plan secund apare asocierea gonoree/candidoză, evaluată la 15—45%;

— prezența gonococului nu modifică tabloul clinic al infecției tricomoniazice;

— investigația bacteriologică pentru depistarea gonocociei este obligatorie la femeile cu colpo-cervicită tricomonazică, cu manifestări inflamatorii utero-pelvice sau manifestări de tip artritic;

— evoluția dinamică, asocierile patologice, cu predominanța uneia sau alteia, în funcție de evoluția biologică a germenului, condițiile imunobiologice ale organismului femeii, modificările comportamentului sexual, terapia contraceptivă, extensia diferitelor terapii antibiotice, corticosteroidice, fac ca gama asocierilor patologice a gonoreei la poarta de intrare genitală să fie multiplă și cu forme de exteriorizare diferite.

**Prognostic.** Afecțiunea netratată evoluează deseori spre vindecare spontană fără sechele. Existența posibilității apariției complicațiilor imediate sau tardive genitale sau la distanță, materne sau fetale, impune obligatoriu necesitatea investigării și tratării corecte a acestei infecții. Profilul epidemiologic menționat, riscurile pe care le prezintă constituie argumente suficiente pentru a justifica eforturile diagnostice și terapeutice.

## Tratament

*Profilactic.* Ținînd seama de particularitățile biologice ale gonococului și de posibilitățile terapeutice, afecțiunea, teoretic, ar putea fi considerată total eradicabilă. Această supoziție are la bază și faptul că transmiterea se realizează interuman și că germenul este foarte sensibil la drogurile uzuale. Persistența și înmulțirea gonoreei pare a ține de lipsa de preocupare privind eradicarea focarelor, lipsa unei imunități durabile precum și de atitudinea față de problemele de sexualitate întîlnite la nivelul diverselor populații. Așa cum apare în literatura mondială, actualmente, gonoreea pare a reprezenta o problemă mai complexă decît era la sfîrșitul celui de al doilea război mondial, datorită particularităților educative, culturale și etice, în special ale populației tinere. Această afecțiune pune o serie de probleme de mare importanță socio-economică. Odată cu răspîndirea practicilor contraceptive s-a observat o liberalizare a sexualității cu renunțarea la măsurile igienico-profilactice cunoscute, precum și eschivarea de la consultul venerologic, ceea ce a permis proliferarea îmbolnăvirilor.

*Curativ.* Medicamentul cel mai folosit în tratamentul gonoreii este penicilina G, în soluție apoasă, administrată intramuscular, fie sub formă cristalină fie sub formă de procain-penicilină. În S.U.A., schema serviciului de sănătate publică recomandă administrarea a 4,8 milioane u.i. procain-penicilină intramuscular, după prealabila administrare orală a unui gram de probenecid. Tot în S.U.A., se mai recomandă schema unică de administrare în 24 de ore a 3,5 g ampicilină, oral, după administrarea, de asemenea, a unui gram de probenecid.

La noi în țară, R. Dimitriu și colab. publică, în 1973, 248 de cazuri de gonoree tratate cu preparatul românesc Efitard, conform schemei M.S. din august 1971, cu vindecări între 82—100% din cazuri, în funcție de forma clinică, modul de aplicare a tratamentului (ambulator sau spitalizat), rezultate obținute în cadrul formelor acute și la bolnavii spitalizați fiind foarte bune, iar eșecurile, între 2 și 18%.

Scanned with OKEN Scanner

apărînd în formele cronice şi la bolnavii trataţi ambulator.

Schema de tratament constă în administrarea a trei flacoane (1 200 u.i.) Efitard intramuscular, zilnic, timp de 7 zile, la femei, cu doză totală de 8 200 000 u.i. iar la bărbat, 5 doze zilnice de 1 200 000 u.i., cu un total de 6 milioane u.i. Controlul eficacităţii terapeutice se face la 2—5 zile de la ultima injecţie, după testul de provocare cu bere. Cercetarea autorilor amintiţi arată o toleranţă bună a produsului, lipsa efectelor secundare, precum şi o bună eficacitate terapeutică.

La persoanele cu reacţii alergice la peniciline sau cu ineficacitate terapeutică se mai poate folosi spectinomicină dihidroclorică 15—30 mg/kilocorp sau tetraciclină 15 mg/kilocorp/zi, oral în 4 prize, pe o durată de 3—5 zile.

O altă schemă terapeutică are la bază folosirea Rifadinului în doză unică de 0,900 g (6 capsule a 150 mg).

Toate cazurile supuse tratamentului antigonoreic nu vor fi considerate vindecate decît după 2 examene bacteriologice, consecutive, negative.

O altă măsură de profilaxie veneriană, obligatorie pentru toate cazurile de gonoree, constă în efectuarea reacţiilor serologice pentru lues la o lună şi la 3 luni de la depistarea infecţiei gonococice.

## 2. Infecţia luetică

**Generalităţi.** Denumirea de sifilis apare consemnată în istoria medicinii pentru prima dată în jurul anului 1530 de medicul italian Fracastorius.

Agentul etiologic este *Treponema pallidum*, spirochetă genitotropă, ce ar proveni din selectarea tulpinilor negenitale prin proces de selecţie naturală, descoperită în 1905 de Schaudinn. În peste 90% din cazurile de sifilis transmiterea se face pe cale sexuală, restul de cazuri fiind reprezentate de contaminări accidentale prin transfuzii, operaţii, sărut sau transmitere transplacentară.

Infectivitatea în cazurile netratate este maximă în cursul primului an, pentru ca după 4 ani transmiterea sexuală să înceteze.

Incidenţa infecţiei diferă în diverse zone geografice: în S.U.A., în 1957 semnalîndu-se 3,8 la 100 000, raportul de îmbolnăviri sifilis-gonoree fiind de 1/20—25. Frecvenţa mare a gonoreei ţine de particularităţile evoluţiei imunobiologice, reinfecţie.

Infecţia luetică la femei îmbracă foarte adesea forme paucisimptomatice sau asimptomatice trecînd neobservată în cursul perioadei primare şi secundare, fiind descoperită deseori în perioada terţiară. Contractarea infecţiei în cursul sarcinii este foarte greu de diagnosticat, datorită atipiei manifestărilor clinice, de aceea, se va căuta cu insistenţă în cadrul consultaţiei prenatale realizarea examenului clinic şi ginecologic complet precum şi a celor două investigaţii serologice din trim. I şi de la sfîrşitul trim. II, completate cu prelevarea pentru serologie de sînge cordonal.

**Particularităţile infecţiei luetice în sarcină.** Contrar opiniei clasice care admitea că treponema nu traversează bariera placentară pînă la 4—4,5 luni, datele acumulate în ultimii 15 ani arată că infecţia sifilitică a fătului poate avea loc în orice moment, începînd cu implantarea.

Silverstein, în 1962, prin studii de imunogeneză fetală, arată că absenţa leziunilor morfologice fetale la gravidele cu sifilis florid, înainte de vîrsta de 4 luni şi jumătate a gestaţiei nu ţine de lipsa contaminării fetale ci de incapacitatea imunoreac-

Scanned with OKEN Scanner

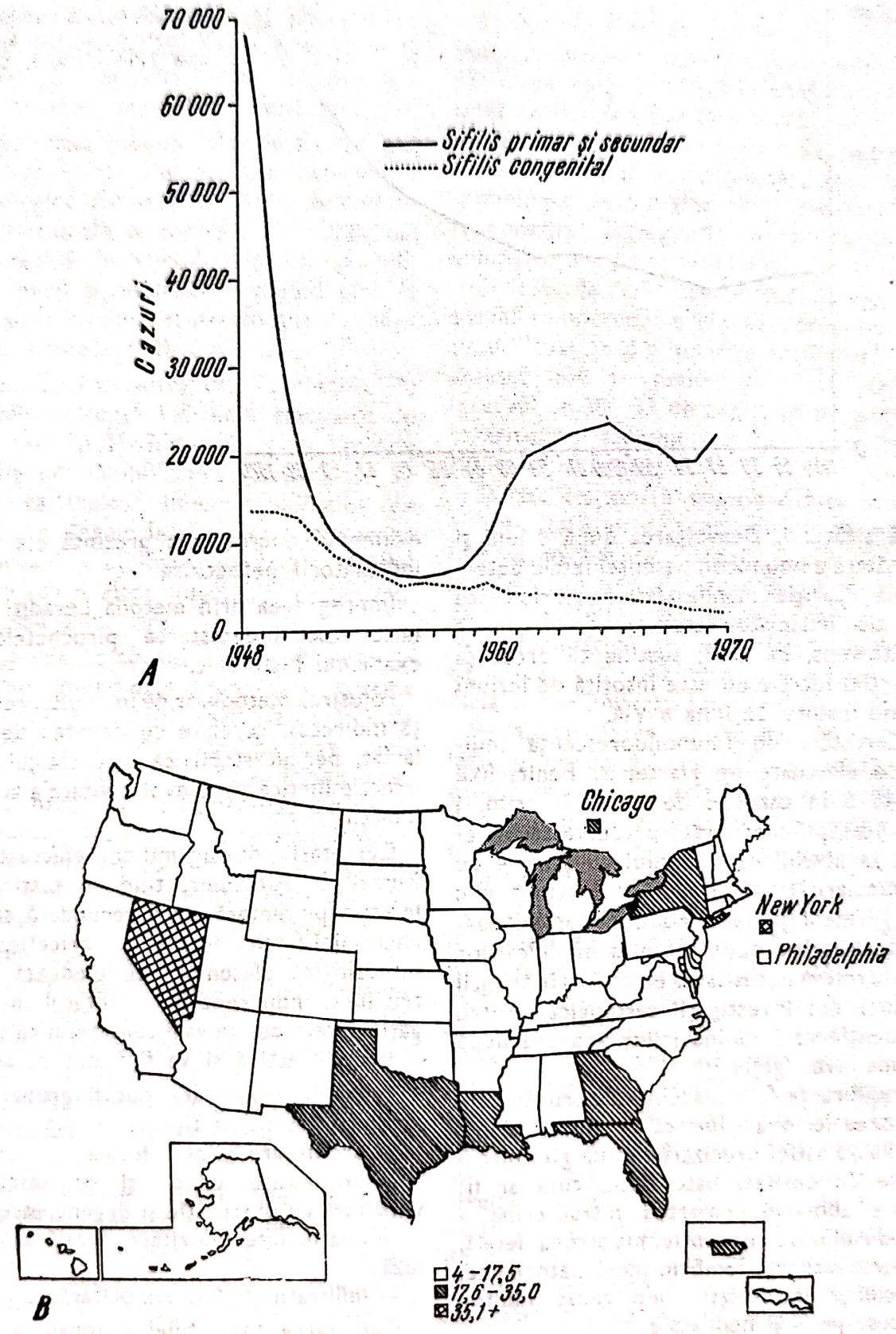



Fig. 159 *a*, *b*. — Frecvența infecției luetice în S.U.A. în perioada 1948—1970 (după *Bull. O.M.S.*, 1974, nr. 346).

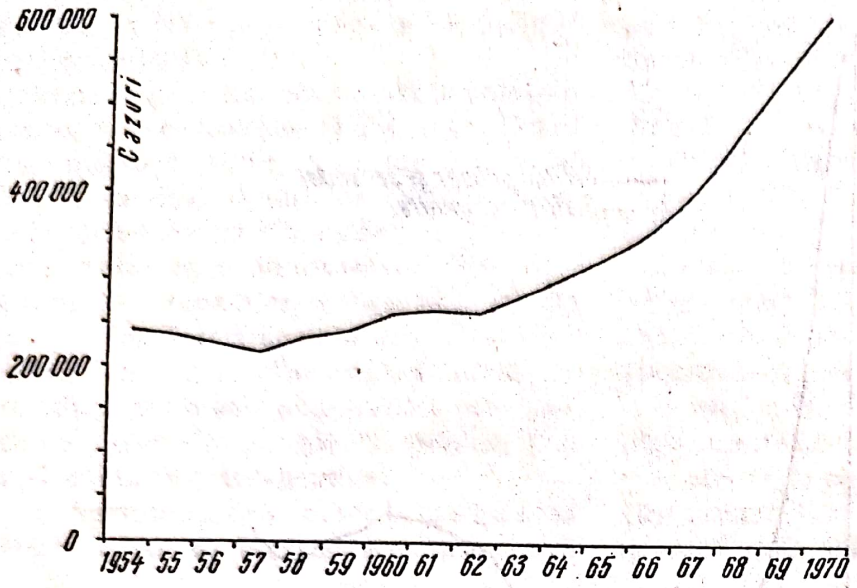



*Fig. 159 c.* — Dinamica îmbolnăvirilor luetice în perioada 1954—1960 în S.U.A.

tivă a fătului. Dezvoltarea după 4 luni şi jumătate a imunocompetenţei fetale determină apariţia manifestărilor morfologice de tip inflamator cronic.

Stowens, în 1966, susţine că prezenţa infecţiei luetice nu este însoţită de leziuni fetale înainte de luna a V-a.

Cercetări de imunofluorescenţă indirecte efectuate de Harter şi Benirschke în 1976 în cazurile de avort în trim. I (9—10 săptămîni) arată prezenţa treponemei la nivelul embrionului cu o serie de particularităţi ale infecţiei, conţinut mic de germeni şi lipsa modificărilor inflamatorii. Apariţia după 4 luni a modificărilor fetale relevă necesitatea efectuării în trim. II a unei noi investigaţii serologice pentru evidenţierea îmbolnăvirilor apărute după prima investigaţie.

Explorarea feto-placentară permite certificarea lezională luetică în multe cazuri, facilitînd astfel precizarea etiologiei într-o serie de entităţi patologice, cum ar fi: boala abortivă, moartea intrauterină a produsului de concepţie, hipotrofia fetală, diverse aspecte embrio-morfopatogenice, elucidînd în acelaşi timp cauza multor decese peri- şi neonatale.

*Modificările placentare* se caracterizează prin placentă mare, edematiată, care la examenul microscopic prezintă elemente inflamatorii nespecifice.

Impregnarea prin metoda Levaditi permite deseori depistarea spirochetelor la examenul histologic.

Folosirea metodelor de imunofluorescenţă indirectă, corelate cu dozarea de IgM la făt, permit stabilirea diagnosticului de infecţie luetică şi de evolutivitate a acestei infecţii.

Cercetările din ultimii ani, efectuate de Russell şi Altshuler, tind să susţină că infecţia placentară ar fi secundară spirochetemiei fetale, de aceea în orice leziune morfologică placentară ce pledează pentru lues, indiferent de rezultatul investigaţiei fetale, acesta va fi considerat ca avînd o infecţie activă şi va fi tratat ca atare.

Leziunile placentare pot fi grupate în următoarele patru tipuri:

— proliferare viloasă focală;

— proliferare endo- şi perivasculară vilozitară cu obstrucţie şi degenerescenţă;

— imaturitate vilozitară, focală sau difuză;

— infiltraţie limfo-plasmocitară.

Cercetarea topografiei lezionale a evidenţiat afectarea vilozităţilor terminale şi a deciduei bazale.

Scanned with OKEN Scanner

*Modificările morfopatologice fetale* merg de la patologie morfogenetică pînă la hepato-splenomegalie, icter, trombocitemie, sindrom hemoragipar etc.

Pluralitatea modificărilor fetale, ce par a fi legate mai ales de particularitățile imunologice ale acestuia, face ca modificările lezionale să meargă de la moartea intrauterină în cursul trim. II sau III, deces peri- și neonatal, ajungînd pînă la stigmatele binecunoscute ale luesului congenital precoce și tardiv.

**Aspecte imunologice.** Cercetările de imunofluorescență indirectă efectuate de Silverstein în 1963 deschid perspectivele investigației imunofetale. Aceste date au arătat că tabloul imunoglobulinelor de tip M din sîngele fetal nu este totdeauna concordant cu biologia evolutivă a infecției luetice sau a altor infecții virale, microbiene sau parazitare.

De aceea, se consideră că indiferent de paternul imunologic (care este specific diferitelor populații) evaluarea stării de infecție și imunitate numai pe baza investigării valorilor IgM este insuficientă, putînd preta la confuzii diagnostice și terapeutice. Ca urmare a acestor investigații se impune asocierea la cercetarea IgM a unui test de imunofluorescență directă care să-i sporească precizia.

Datele de imunologie încearcă să realizeze o corelare a rezultatelor experimentale obținute prin injectare la nivelul testiculului de iepure și urmărirea corelativă a leziunilor testiculare la nivelul limfoganglionilor regionali, concomitent cu modificările imunologice, serice și tisulare.

Cercetările efectuate, în 1949, de Turner și Nelson au arătat că injectarea unei suspensii bogată într-o tulpină treponemică, bine adaptată la nivelul testiculului unui iepure sănătos determină apariția unei orhite acute, realizînd o veritabilă cultură *in vivo*, ce evoluează în 5 faze succesive:

1) faza de incubație, caracterizată prin absența oricărei manifestări clinice, cu păstrarea aptitudinii infectante a extractelor testiculare dar fără posibilitatea de evidențiere a treponemelor. Se pare că în cîteva minute de la injectare are loc o diseminare loco-regională și sistemică a treponemei, care explică o serie de particularități clinice și terapeutice;

2) faza de creștere exponențială, ce permite punerea în evidență a treponemei în prelevatele din puncția testiculară. În această fază se realizează diviziunea la interval de 30—33 de ore după un proces logaritmic și treponemele sînt foarte sensibile la penicilină;

3) faza staționară sau de orhită acută, caracterizată prin prezența elementelor inflamatorii acute locale și certificarea invaziei organismului cu apariția modificărilor testelor serologice, cum ar fi: imunofluorescența, hemaglutinarea, în timp ce testul de imobilizare preconizat de Nelson continuă să rămînă negativ;

4) faza de regresie, caracterizată printr-o leziune nodulară, scleroasă, indurată ce evoluează spre cicatrizare în cîteva luni de zile. Biologic acestei faze îi corespunde o pozitivare a tuturor testelor serologice;

5) faza de latență, ce constă în cicatrizarea leziunilor și păstrarea fără manifestări aparente a infecției și a germenilor în stare de inactivitate pe toată durata existenței, cu posibilitatea ca germenii să-și recupereze total sau parțial virulența, lucru dovedit atît serologic cît și bacteriologic. Cercetările de microscopie electronică efectuate de Ovcinnikov, Lauderdale și Goldmann au arătat prezența de *Treponema pallidum* intracelular, la nivelul macrofagelor, unde sînt în parte lizate, precum și la nivelul plasmocitelor, limfocitelor și celulelor endoteliale unde își păstrează intactă morfologia. Aceste cercetări explică timpul scurs pînă la pozitivarea reacțiilor serologice, precum și păstrarea capacității de infecțiozitate. Aceleași cercetări efectuate la om de

Scanned with OKEN Scanner

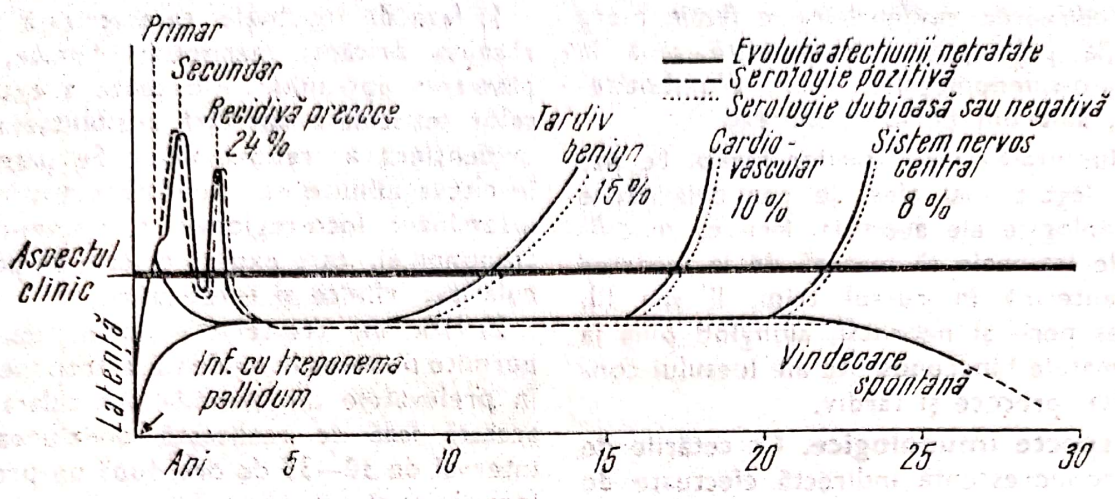



Fig. 160. — Evoluția clinică și imunoserologică a infecției luetice netratate.

Ovcinnikov, Azar și Sykes au arătat prezența intracelulară a *Treponema pallidum* cu un comportament biologic asemănător cu cel de la animal.

**Aspecte clinice.** Evoluția clinică se desfășoară în mai multe etape care pot fi prezentate astfel:

1) contaminarea, care în 90% este venerianã, fiind localizată deci la nivelul organelor genitale;

2) perioada primară, caracterizată prin două faze: a) faza de incubație care este în realitate o fază septicemică, cu durată de aproximativ 3 săptămîni, ce poate fi scurtată la 10—12 zile în caz de leziuni preexistente genitale (herpes, colpo-cervicite) sau prelungită, în special sub influența terapiei antibiotice aplicate pentru diverse afecțiuni intercurente. În această fază se realizează diseminarea septicemică, ce apare cam la 2—3 ore de la infectare; b) faza de șancru caracterizată prin prezența șancrului și a adenopatiei satelite. Aspectul șancrului este bine cunoscut din descrierile de specialitate, fiind caracterizat printr-o pată roșie, bine delimitată, superficială, indoloră, cu serozitate clară, de formă rotundă sau ovalară, de 1/2—2 cm, cu contur regulat, suprafață netedă. Semnul cel mai caracteristic este induratia bazei care se evaluează prin palpare blîndă între police și index cu degetele protejate de mănușă din cauza infecțiozității leziunii. Leziunea este total indoloră și fără reacție inflamatorie. Fără tratament se cicatrizează în 4—8 săptămîni, cu dispariția indurației fără cicatrice. Adenopatia satelită este precoce, de obicei unilaterală, mai rar bilaterală sau încrucișată, cu sediul predominant inghinal, este multiganglionară, cu ganglioni indolori, fermi, mobili, fără periadenită; uneori putem întîlni un cordon limfangitic de legătură între șancru și adenopatie.

Formele atipice sînt frecvente, îmbrăcînd aspecte diverse, de tipul șancrului punctiform, liniar, herpetiform, sau al șancrului gigant, ulceros, papulo-eroziv, hipertrofic, difteroid, crustos, unic sau multiplu.

La femeie accidentul primar poate trece frecvent neobservat la nivelul labiilor mari, fiind mascat de infiltrații edematoase, iar la nivelul labiilor mici este mic, indurat, multiplu, scăpînd observației. Șancrul vaginal este rar, iar cel cervical pune probleme dificile de diagnostic diferențial cu exocervicitele.

Leziunea primară localizată la nivel extragenital, bucal, ano-rectal, digital, mamelonar, îmbracă de obicei forme atipice, punînd probleme foarte dificile de diagnostic.

Scanned with OKEN Scanner

3) Perioada secundară debutează după 45 de zile de la apariția șancrului sau la aproximativ 2 luni de la contagiune. Durata acestei faze, fără tratament, este de aproximativ 2—3 ani. Perioada secundară se caracterizează prin:

— manifestări cutanate și mucoase polimorfe, fără localizare genitală, ce pretează la diverse confuzii diagnostice;

— contagiozitate marcată;

— reacții serologice pozitive.

Clasic se disting leziuni secundare precoce, de tip superficial, denumite de primă eflorescență, urmate de leziuni secundare tardive infiltrative ce corespund unei a doua eflorescențe. Practic intricarea lezională este așa de complexă încît prezentarea pe sisteme a modificărilor lezionale permite conturarea mai clară a evoluției clinice.

*a)* Erupțiile cutanate îmbracă forme diverse, începînd cu rozeolele ce reprezintă manifestările cele mai precoce cutanate și constau în macule rotunde sau ovalare, roz-palide, de 0,5—1,5 mm diametru, cu margini estompate, separate prin spații de piele sănătoasă, fără proeminențe, ce dispar la presiune, diseminate la nivelul trunchiului și rădăcinii membrelor și respectînd fața; persistă 1—2 luni fără a prezenta scuame sau prurit. Alături de rozeolele tipice putem întîlni rozeole în placarde mari, în plăci mici, rozeole *nigricans* care stau la baza colierului Venus.

Sifilidele papuloase apar între a 4-a și a 12-a lună de la infecție, separat sau concomitent cu leziunile rozeolice. Aspectul este acela de papulă lenticulară proeminentă, rotundă, cu diametrul de 3—10 mm, roz sau roșie, acoperită de scuame fine și înconjurată de un lizereu scuamos, coleretul Biett. Elementele caracteristice sînt lipsa pruritului și indurarea la palpare.

Formele atipice cutanate îmbracă aspect papulo-crustos, acneiform, varioliform, papulo-eroziv, seboreic, psoriaziform, arciform, folicular, ulcerat.

Sifilidele ulcerate sînt rare și apar pe un teren deficitar imunologic.

*b)* Manifestările mucoase sînt mult mai rare decît cele cutanate, dar cu o contagiozitate foarte mare. Pot fi localizate bucal sau genito-anal și sînt de obicei contemporane cu rozeola. Plăcile mucoase sînt macule erozive, rotunde sau ovalare, cu un diametru de aproximativ 1 cm, ce pot realiza diverse aspecte lezionale care pun probleme de diagnostic diferențial cu aftele, herpesul, maladiile buloase.

*c)* Afectarea fanerelor este mult mai rară, dar foarte elocventă, apărînd în lunile 3—4. Între manifestările specifice menționăm alopecia insulară, localizată mai ales parieto-temporal; mai rar aceasta poate fi difuză, banală, de aceea apariția unei alopecii rapide la un tînăr impune investigația serologică. Leziunile unghiale îmbracă aspect variat, de la eroziuni punctiforme pînă la striații transversale, striații ondulate, modificări de grosime, fragilitate, atrofie, oprirea creșterii, modificări de culoare.

*d)* Manifestările generale și viscerale sînt, de obicei, discrete sau absente. În cadrul infecției luetice apărute pe fondul unei deficiențe biologice întîlnim cefalee difuză sau de tip nevralgic, dureri osteocope nocturne determinate de periostita secundară cu localizare mai ales tibială, poliadenopatie precoce, splenomegalie.

Diagnosticul de sifilis secundar este confirmat de reacțiile serologice, evidențierea treponemei la microscop fiind posibilă numai în leziunile deschise, erodate, ulcerate. Bogăția cea mai mare în treponeme se întîlnește la nivelul leziunilor de pe pielea capului și al organelor genitale.

**Serologia sifilisului.** Evoluția cunoștințelor în domeniul diagnosticului sifilisului a parcurs o serie de etape, începînd cu reacția de fixare a complementului preconizată de Bordet și Wassermann. Cel mai important progres în aplicarea acestei reacții a fost realizat de Pangborn, în 1942, care preconizează utilizarea antige-

Scanned with OKEN Scanner

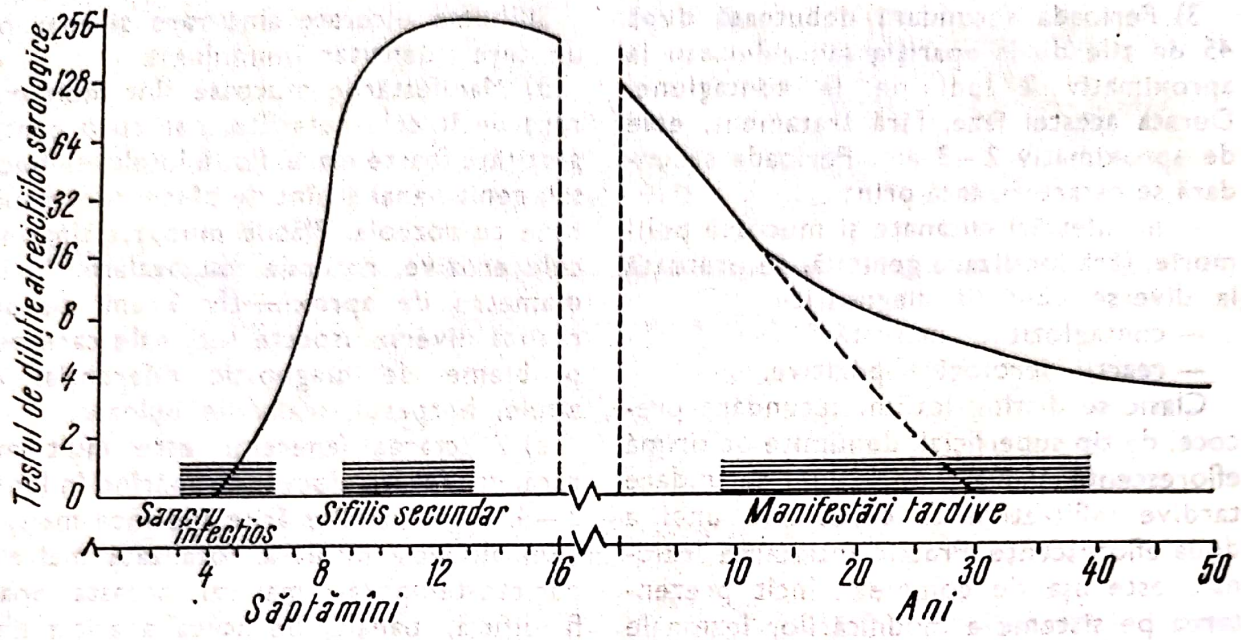



*Fig. 161.* — Evoluția titrului reaginic în infecția luetică.

nului fosfolipidic de cord bovin, cunoscut sub numele de antigen cardio-lipidic. Alte teste cu specificitate mai crescută utilizează drept antigen *Treponema pallida*, fie sub formă vie, cum ar fi testul Nelson, fie omorîte, ca în reacțiile de imunofluorescență și de hemaglutinare pasivă.

Specificitatea și sensibilitatea reacțiilor serologice, utilizate în diagnosticul biologic al luesului, diferă, de aceea se preconizează folosirea în funcție de stadiul evolutiv, de reacții foarte specifice, dar puțin sensibile, sau de reacții foarte sensibile, dar puțin specifice. Aceste aspecte apar conturate grafic în fig. 161, 162.

În practică, în fața unor leziuni ulcerative genitale sau a unor manifestări cutanate suspecte se pune problema confirmării cît mai rapide a diagnosticului fie prin folosirea testelor cu antigene netreponemice, fie prin teste specifice cu antigene treponemice. Reacțiile de serologie clasică, cuprinzînd fixarea complementului sau hemoliza, aglutinarea pe lamă sau floculară folosesc ca antigen extrasele cardio-lipidice prezente în ficatul și cordul animal și reprezentînd constituenți normali ai treponemei.

Antigenele cardio-lipidice utilizate actualmente sînt bine standardizate și dau rezultate mult mai precise decît antigenele empirice folosite în cadrul reacțiilor Meinicke, de Vernes, Kahn. În practică se obișnuiește a se realiza cuplarea unei reacții de fixare a complementului, cunoscută sub denumirea generică de reacție Bordet-Wassermann, cu o reacție de aglutinare de tip Kline sau VDRL.

În S.U.A., reacțiile de fixare a complementului tind să fie abandonate și să fie folosite reacțiile de aglutinare tip VDRL sau RPR *(rapid plasma reagin)*.

Testele cu antigene cardio-lipidice au avantajul pozitivării precoce, în schimb prezintă dezavantajul unui procent mai mare de rezultate fals-pozitive. Uneori, în fazele foarte precoce, singura modalitate de evidențiere a infecției și de precizare a diagnosticului este reprezentată de cercetarea treponemei la nivelul leziunii specifice.

Pentru aspectele de urmărire a evoluției serologiei sub diverse tratamente antibiotice, sub aspect cantitativ și calitativ, care depășesc cadrul prezentării de față, vezi manualele de specialitate.

Scanned with OKEN Scanner

## Sifilisul congenital

Începînd cu terminarea celui de al doilea război mondial s-a observat o scădere foarte marcată a incidenței sifilisului ereditar determinată de tratamentul penicilinic și de profilaxia venerologică socială.

Aspectele de patologie luetică ereditară s-au schimbat complet sub terapia antibiotică. În prezent asistăm la o revoluție nosologică, tradusă printr-o schimbare a terminologiei din sifilis ereditar în sifilis congenital. Sifilisul congenital este o maladie infecțioasă transmisă transplacentar de la o femeie infectată recent și prezentînd leziuni evolutive. Aspectele etio-patogenice și leziunile morfologice deciduale, placentare și fetale, precum și modificările imunologice fetale au fost discutate anterior.

**Epidemiologie.** Aspectele epidemiologice îmbracă forme diferite în funcție de organizarea medico-socială și eficiența măsurilor antiveneriene. Recrudescența mondială a infecției sifilitice, așa cum rezultă din statisticile O.M.S., evidențiază un control incomplet și o eficiență inadecvată a filtrelor serologice, prenupțiale, prenatale, investigațiilor cu ocazia angajării sau controalelor periodice. Sifilisul congenital este pasibil de apariție în cadrul sarcinilor nedeclarate, a certificatelor prenupțiale de complezență, a contaminării în cursul sarcinii.

**Diagnostic.** Precizarea presupune cunoașterea fiziologiei și fiziopatologiei serologiei pozitive a nou-născutului ce poate ține de pasajul pasiv transplacentar al anticorpilor materni sau de prezența anticorpilor de origine fetală, ce corespund unei leziuni evolutive.

În practică, diferențierea celor două eventualități are la bază urmărirea evoluției concentrațiilor care în prima eventualitate presupune negativarea după 6 luni și lipsa anticorpilor IgM, în timp ce în al doilea caz se impune certificarea și verificarea preciziei serologiei, investigarea clinică și radiologică a manifestărilor cutaneo-mucoase, viscerale și osoase, efectuarea unei anchete anamnestice și epidemiologice corecte.

Sifilisul congenital poate îmbrăca două mari aspecte clinice:

a) *Sifilis congenital precoce* ce îmbracă cel mai adesea forme monosimptomatice sau puțin caracteristice, tablourile clasice majore ale sifilisului precoce întîlnindu-se excepțional în practică. Expresia obstetricală a infecției este reprezentată de moartea intrauterină a produsului de concepție, anasarcă feto-placentară, nașterea prematură urmată de apariția ulterioară a leziunilor fetale cu modificări icterice, pemfigus palmo-plantar, hepatomegalie, anemie eritroblastică, manifestări meningo-encefalitice, semne clinice și radiologice de osteocondrită. În general, simptomatologia este tardivă, progresivă și cu caracter disociat, deseori semnele generale sau viscerale puțin semnificative apărînd primele și îmbrăcînd forma cu manifestări febrile, dispnee, semne radiologice de condensare pulmonară, hepatosplenomegalie, icter, sindrom hemoragipar, sindrom meningian, sindrom nefrotic, hidrocefalie, tumefacție inflamatorie articulară (cot, genunchi), hidrocel bilateral. Leziunile evocatoare sînt reprezentate de aspectele cutaneo-mucoase care îmbracă forma de coriză bilaterală precoce, erupții cutanate maculoase, rozeoliforme, papuloase sau papulo-erozive. Frecvența mare a leziunilor osoase (70—80% din cazuri) impune investigarea radiologică a scheletului copilului cu sifilis congenital precoce. Leziunile osoase sînt simetrice, bilaterale, predominante la nivelul extremităților oaselor lungi, unde îmbracă aspectul de osteocondrită, periostită sau osteomielită.

Investigațiile biologice arată un V.S.H. crescut, o anemie hipocromă sau normocromă, leucocitoză cu mononucleoză, mai rar prezența sindromului Von Jacks-Luzet sifilitic de anemie aplastică, eritroblastică. În urmă se constată albuminurie, iar în

Scanned with OKEN Scanner

lichidul cefalorahidian albuminorahie şi limfocitoză.

În general, în funcţie de gruparea lezională se disting două mari aspecte de sifilis congenital precoce:

— sifilisul congenital major polivisceral ce nu pune probleme diagnostice;

— sifilisul congenital paucisimptomatic cu manifestări disparate ce ridică probleme de diagnostic diferenţial.

b) *Sifilisul congenital tardiv* rămîne deseori sub formă latentă. Semnele clinice corespund leziunilor evolutive terţiare sau unor modificări cicatriceale determinate de leziuni nedepistate, apărute în cursul sifilisului congenital precoce. Manifestările izolate sau asociate apar între 5 şi 30 de ani.

Keratita frecventă în jurul pubertăţii a suferit o ameliorare prognostică graţie asocierilor terapeutice, antibiotice şi corticoterapice.

Manifestările articulare, acustice şi neurologice îmbracă aspecte severe, cu afectarea gravă a funcţionalităţii respectivelor structuri. Gomele cutaneo-mucoase se întîlnesc mai frecvent în ţările tropicale, afectînd cu predilecţie piramida nazală şi bolta palatină. Stigmatul cel mai caracteristic îl constituie anomaliile dentare de la nivelul incisivilor, cunoscute sub numele de dinţi Hutchinson.

Diagnosticul sifilisului congenital tardiv se stabileşte pe următoarele trei criterii:

— clinic, prezenţa triadei Hutchinson (anomalii dentare, keratită, surditate);

— serologic, se constată deseori disocierea reacţiilor cardio-lipidice, dar testele de imunofluorescenţă şi Nelson sînt constant pozitive;

— anamnestice şi epidemiologice.

## Tratament

În *primele 7 zile de la contactul infectant*, tratamentul se identifică cu cel al infecţiei gonococice şi anume: în primele 4 zile se administrează cîte 1 200 000 u.i. Efitard într-o singură injecţie, iar în a 5-a zi 1 200 000 u.i. Moldamin. Dacă contactul infectant se situează cu mai mult de 7 zile în urmă, tratamentul aplicat este o variantă a schemei recomandate pentru sifilisul primar seronegativ în sensul că aceste cazuri neinternîndu-se li se administrează numai Moldamin. Se fac în total 8 injecţii de cîte 1 200 000 u.i. Moldamin din 3 în 3 zile. Tratamentul durează 22 de zile, asigurîndu-se astfel o concentraţie eficientă de penicilină timp de circa 40 de zile.

*În sifilisul primar seronegativ* se va face o singură serie de tratament, după cum urmează: în primele 5 zile, se administrează penicilină G cristalină, din 6 în 6 ore, şi anume cîte 25 000 u.i. la primele două injecţii, 50 000 u.i. la cea de a 3-a injecţie, 100 000 u.i. la cea de a 4-a injecţie, cîte 200 000 u.i. la 6 ore în cursul zilei a doua şi apoi cîte 300 000 u.i. la 6 ore (1,2 mega u.i./zi) în zilele 3, 4 şi 5. În ziua a 6-a se injectează concomitent 200 000 u.i. penicilină G cristalină şi 1 200 000 u.i. Moldamin. În continuare, se mai fac 5 injecţii de cîte 1 200 000 u.i. Moldamin, din 3 în 3 zile, totalizînd astfel în ziua a 11-a, 1 200 000 u.i. În acest fel, se asigură o concentraţie eficientă timp de circa 40 de zile.

În *sifilomul primar seropozitiv*, sifilis secundar la care a apărut numai rozeola, în primele 8 zile se administrează penicilină G cristalizată şi anume: 200 000 u.i. în prima zi (25 000+25 000+50 000+100 000 u.i.), 800 000 u.i. în a doua zi (4×200 000 u.i.) şi apoi cîte 1 200 000 u.i./zi (4×300 000 u.i.). În ziua a 9-a se injectează concomitent 200 000 u.i. penicilină G cristalină şi 1 200 000 u.i. Moldamin. Se continuă apoi administrarea de Moldamin, 1 200 000 u.i. din 3 în 3 zile, făcîndu-se încă 7 injecţii. În acest fel în a 30-a zi bolnavul totalizează 18 milioane u.i., iar concentraţia eficientă este menţinută circa 50 de zile.

Scanned with OKEN Scanner

Bolnavul poate fi eliberat după epidermizarea și resorbția leziunilor dar nu înainte de 24 de zile.

*Sifilisul secundar papulos, sifilisul terțiar osteo-cutanat.* Bolnavii din această categorie vor face două serii de tratament, separate printr-o pauză de două săptămîni. În primele 12 zile se va administra penicilină cristalină și anume: în prima zi 200 000 u.i. (25 000 + 25 000 + 50 000 + 100 000), în cea de a doua zi 800 000 u.i. (4×200 000 u.i.) și începînd din ziua a 3-a cîte 1 200 000 u.i. pe zi (4×300 000 u.i.). În ziua a 13-a se administrează concomitent 200 000 u.i. penicilină G cristalină și 1 200 000 u.i. Moldamin. Apoi se mai fac, din 3 în 3 zile, încă 8 injecții de Moldamin a cîte 1 200 000 u.i. În acest fel, prima serie, în decurs de 37 de zile, totalizează 24 milioane u.i.

Bolnavul poate fi eliberat din spital după epidermizarea și resorbția leziunilor, dar nu înainte de 24 de zile.

După o pauză de 2 săptămîni, urmează o a doua cură de Moldamin, 1 200 000 u.i. din 3 în 3 zile, pînă la un total de 18 mega u.i. făcute în 43 de zile (15 injecții). În acest fel bolnavul este ținut sub influența unei penicilinemii eficiente timp de circa 115 zile.

*Sifilisul latent tardiv.* Tratamentul acestei forme se face ambulatoriu și constă tot din două serii de injecții separate printr-o pauză de două săptămîni. În cadrul fiecărei serii se administrează cîte 15 infecții de cîte 1 200 000 u.i. Moldamin în 43 de zile (cîte o injecție din 3 în 3 zile), totalizînd astfel 18 milioane u.i. pe serie și 36 milioane u.i. pentru întregul tratament. În felul acesta se obține o concentrație eficientă de penicilină timp de circa 120 de zile.

În cazul cînd titrul reacțiilor serologice se menține ridicat sau crește din nou, la 6 luni de la începerea tratamentului se repetă a doua cură asemănătoare cu prima, după care bolnavul va fi urmărit clinic și serologic fără a mai fi tratat.

*Sifilisul gravidelor.* În prima zi se vor administra 200 000 u.i. penicilină G cristalizată (25 000 + 25 000 + 50 000 + 100 000 u.i.). În a doua zi se va crește la 400 000 u.i. pe zi (4×100 000 u.i.), iar din a treia zi se vor administra, timp de 10 zile, cîte 1 200 000 u.i. pe zi (4×300 000 u.i.) totalizîndu-se astfel 12 000 000 u.i.

În cazul cînd gravida nu poate fi internată se va administra Moldamin, 5 injecții de cîte 1 200 000 u.i. în zilele 1, 4, 7, 10 și 13 (6 000 000 u.i. în total).

*Tratamentul sifilisului la copii. La nounăscut și sugarul sub 4 kg.* În prima zi se administrează 200 u.i. (2×100 u.i.), în a doua zi 2 000 u.i. (2×1 000 u.i.). În a treia zi 20 000 (2×10 000 u.i.), iar în ziua a patra 100 000 u.i. (2×50 000 u.i.). Începînd din ziua a 5-a se ajunge la doza terapeutică de 200 000 u.i. pe zi (2×100 000 u.i.), care se administrează zilnic pînă la împlinirea unui interval de timp de 20 de zile de la prima injecție.

*Sugari în greutate de 4—9 kg.* Doza zilnică terapeutică este de 400 000 u.i. penicilină G cristalină (2×200 000 u.i.) și va fi repetată timp de 20 de zile.

*Sugari în greutate de peste 9 kg.* Doza zilnică terapeutică este de 800 000 u.i. penicilină G cristalină (2×400 000 u.i.), care va fi repetată timp de 20 de zile.

*Copii în vîrstă de 2—7 ani.* La această categorie se administrează 6 injecții de Moldamin la interval de o săptămînă. Doza per injecție va fi de 600 000 u.i., injectîndu-se cîte o jumătate de cantitate în fiecare fază. După o pauză de două săptămîni se administrează o a treia serie, constînd tot din 6 injecții de cîte 600 000 u.i. Moldamin, la interval de o săptămînă.

*Sifilisul cardio-vascular.* Pregătire cu cianură de mercur 14—21 de zile, începînd cu 1/4, 1/2, 3/4 ctg/zi, apoi penicilină cristalină 15 zile: prima zi 4×100 000 u.i.; a 2-a zi 4×200 000 u.i.; a 3-a zi pînă la a 15-a zi 4×300 000 u.i. Se continuă apoi cu Moldamin 1 200 000 u.i. pînă la 30 milioane u.i. plus corticoterapie.

Scanned with OKEN Scanner

*Sifilisul nervos.* Corticoterapia este obligatorie pentru permeabilizarea barierei meningo-encefalice.

Se administrează penicilină cristalină 30 milioane u.i. timp de 28 de zile, crescînd progresiv doza. Se poate completa cu Moldamin.

## 3. Şancrul moale

Şancrul moale a fost descris în 1852 de Bassereau iar agentul etiologic a fost izolat în 1889 de Ducrey.

Maladie endemică în ţările tropicale şi subtropicale, Orient, Africa, întîlnită sporadic în Europa după al doilea război mondial. Afecţiunea apare mai frecvent la bărbaţi, avînd o incubaţie de 3 zile, după care apare o ulceraţie profundă, dureroasă, rotundă sau ovalară, de 3—5 mm diametru, acoperită cu un depozit purulent.

Marginile ulceraţiei sînt nete, decolate, proeminente, cu zone de necroză şi prezenţa unui lizereu gălbui, delimitat exterior, uneori, de un altul hemoragic. Acest aspect lezional de distribuţie a celor două lizereuri este cunoscut sub numele de lizereul dublu, galben şi roşu, Petges. Fundul lezional apare burjonat, hemoragic, cu suprafaţă neregulată, ulceroasă. Leziunea se multiplică prin autoinoculare fiind deseori precedată de o pustulă efemeră.

În aproximativ 1/3 din cazuri întîlnim adenopatie care este unilaterală, predominant stîngă, monoganglionară, ce apare după circa 15 zile. Caracterul dureros, inflamator, tendinţa la fistulizare, cu eliminarea unui conţinut şocolatiu, cu durată de săptămîni sau luni permit diferenţierea faţă de alte adenopatii veneriene. În aproximativ 30% din cazuri afecţiunea îmbracă forme de manifestare atipică, îngreunînd diagnosticul, a cărui afirmare certă presupune corelarea elementelor clinice cu depistarea bacilului Ducrey, folosind coloraţia Ziehl sau cu albastru de metilen şi însămînţarea pe medii specifice.

Intradermoreacţia Ito-Reenstierna este actualmente abandonată.

Tratamentul se face cu Madribon 1 g/zi, doză de atac, urmată de 0,5 g/zi, timp de 14 zile, asociat cu Bactrim 2 g/zi.

Înainte de începerea tratamentului se vor face investigaţii bacteriologice şi serologice pentru gonoree şi lues, în scopul evitării erorilor diagnostice şi terapeutice.

## 4. Boala Nicolas-Favre

Maladia Nicolas-Favre (limfogranulamotoza benignă) este o afecţiune venerianã virală determinată de un agent ce face parte din Chlamidazoaceae, avînd două stadii morfologice, evidenţiate de Miagawa. Virusul este foarte sensibil la căldură, dar rezistent la frig şi antiseptice, posedă două antigene, unul termolabil specific şi altul termostabil ce stă la baza alergenelor Frei. Puterea patogenă experimentală a fost cercetată prin injectare intracerebrală la cimpanzei şi *Cynocephalus*, la care determină, după 4—5 zile, meningo-encefalopatie mortală. Actualmente, izolarea şi conservarea în laborator se realizează prin inocularea pe creier de şoareci.

Virusul face parte din aceeaşi familie cu ornitoza, psitacoza, trahomul, uretritele nemicrobiene.

Boala este răspîndită mai ales la tropice, în Europa fiind semnalată sporadic. Rezer-

vorul de virus îl constituie bolnavii sau purtătorii sănătoşi; incubaţia este de 1—4 săptămîni.

Leziunile apar cel mai frecvent la nivel genital, depistîndu-se mai uşor la bărbaţi. La femei, forma de exteriorizare îmbracă aspectul elefantiazisului, ulcerului sau estiomenului vulvar. Atingerea ganglionară apare la cîteva zile sau săptămîni după leziunile cu caracter de inflamaţie pluriganglionară, dureroasă, cu tegumente destinse, eritematoase, ce prezintă proeminenţe de aspectul ciorchinilor de struguri, care prin fistulizare dau o secreţie purulentă sau cu striuri sanguine.

Diagnosticul serologic se face cu ajutorul intradermoreacţiei Frei şi constă în injectarea a 0,2 ml antigen uman, simian sau preparat pe ou embrionat, pe faţa anterioară a antebraţului, cu citire a patra zi, considerîndu-se pozitivă atunci cînd apare o induraţie eritematoasă, cu diametrul de peste 8 mm. Reacţiile falsnegative se întîlnesc la bolnavii anergici (lues, tuberculoză, imunopatii).

Fixarea complementului este pozitivă la un titru mai mare de 1/40.

Tratamentul are la bază folosirea sulfatiazolului sau a sulfadiazinei în doze de 5 g/zi, timp de 5 zile. Cloramfenicolul şi tetraciclina se folosesc în doze de 2 g/zi, doza totală fiind de 12 g.

## 5. Donovanoza

**D***onovanoza — granulomul venerian tropical* — este determinat de un microorganism gramnegativ descoperit de Donovan în 1905 şi denumit « *colimnatoum bacterium granulomatous* ». Incubaţia procesului infecţios variază între 24 de ore şi 6 luni. Leziunile genitale, la femei, sînt localizate la nivelul labiilor, comisurii posterioare, vaginului şi colului. Debutează sub aspectul unor escoriaţii nedureroase, ce devin infiltrate, proeminente, nodulare, ferme, roşii, care ulterior se ulcerează. Ulcerul poate fi unic sau multiplu, cu diametru de la cîţiva mm pînă la 4 cm, cu sau fără adenopatie satelită.

Tratamentul este încă necodificat, preconizîndu-se streptomicină în doză de 3—4 g/zi, timp de 5 zile şi, în ultimii ani, cloramfenicol, în doze de 2—4 g/zi, 5 zile.

## 6. Uretritele negonococice

**Definiţie. Delimitare.** Sub această denumire sînt înglobate totalitatea inflamaţiilor uretrale de etiologie negonococică.

**Frecvenţă.** Incidenţa acestor afecţiuni diferă foarte mult, lucru reflectat de marile variaţii prezente în statisticile diferiţilor autori. Frecvenţa acestei patologii uretrale oscilează între 15—85% din totalul infecţiilor cu această topografie. Aceste diferenţe statistice se datoresc încadrării nosologice diferite şi persistenţei frecvente a simptomelor uretrale de tip inflamator după stingerea unui focar gonococic.

**Generalităţi.** Odată cu stingerea infecţiei gonococice rămîn sechele lezionale celulare mucoase, caracterizate prin scăderea capacităţii de apărare antiinfecţioasă peste care se grefează infecţii cu diverşi germeni.

Uretritele nespecifice la femeie sînt deseori mascate de prezenţa infecţiilor genitale de tipul vulvo-vaginitelor, cervicitelor, însoţite de leucoree şi de semnele de inflamaţie a mucoaselor genitale.

Scanned with OKEN Scanner

**Etiologie.** Cadrul etiologic al inflamaţiilor nespecifice este foarte larg, de aceea vom încerca o grupare pe entităţi largi:

— uretritele cu germeni banali: streptococ, stafilococ, enterococ, coli, proteus, piocianic, ce apar în cadrul unei patologii reno-vezicale secundare unei explorări sau manopere terapeutice uretro-vezicale şi care în lipsa unei indicaţii patogenice impun explorarea hematologică şi metabolică pentru evitarea erorilor de diagnostic al bolii de fond în cadrul cărora reprezintă aspecte epifenomenice;

— uretritele cu *Trichomonas* îmbracă cel mai adesea aspectul subacut, ele reprezentînd aproximativ 10—20% din uretritele negonococice. În patologia urinară din cursul sarcinii şi lăuziei aproximativ 18—25% din manifestări au etiologie tricomonazică. Precizarea diagnosticului etiologic presupune explorare clinică cu identificarea *Trichomonas*-ului prin cercetare microscopică;

— uretritele micotice reprezintă 15—20% din uretritele nespecifice gestaţionale. Precizarea diagnostică presupune explorare clinică, microscopică şi culturi pe mediu Sabouraud;

— uretritele micoplasmice, a căror incidenţă este foarte greu de evaluat, datorită particularităţilor structurale ale germenului, prezenţei sale ca saprofit şi dificultăţilor de cultivare. În ultimul timp, şcolile anglo-saxonă şi germană tind să acorde o importanţă practică din ce în ce mai mare acestor infecţii;

— uretritele virale, întîlnite cel mai adesea în cadrul sindromului Fiessinger-Leroy-Reiter, au următoarele manifestări caracteristice: conjunctivită purulentă abacteriană bilaterală, artralgii, manifestări uretro-vezicale. Germenul etiologic este reprezentat de *Chlamydia*, apropiat biologic şi structural de Rickettsii. Prezenţa în structura biochimică atît a A.D.N. cît şi a A.R.N. face ca aceşti germeni să nu fie incluşi în categoria virusurilor;

— uretrite alergice;

— uretrite psihosomatice.

**Tratamentul uretritelor nespecifice.** *Profilactic.* Măsuri de igienă vestimentară, evitarea cateterismului uretral, adoptarea şi fundamentarea noţiunii de purtător sănătos pentru a institui tratament partenerului, cercetarea fondului patologic specific şi a circumstanţelor etiologice premergătoare actualului puseu.

Tratamentul curativ are la bază folosirea măsurilor medicamentoase, antiinfecţioase şi simptomatice, menite să realizeze înlăturarea procesului patologic, combaterea fenomenelor legate de acesta.

Tratamentul antiinfecţios va fi condus în funcţie de agentul etiologic şi de sensibilitatea acestuia; el va viza ambii parteneri.

Particularităţile de conducere şi durata tratamentului vor fi individualizate în funcţie de vîrsta sarcinii, intensitatea simptomelor, modificările locale, acţiunea nocivă a drogului. Prezenţa fenomenelor intense algice, pruriginoase, impune instituirea unor măsuri medicamentoase sedative, tranchilizante, cu folosirea drogurilor fără efecte secundare fetale, cum ar fi Extraveralul, Lizadonul şi, în caz de necesitate, Diazepamul, Ciclobarbitalul, ultimele două fiind rezervate patologiei din ultimul trimestru de sarcină, ele folosindu-se după epuizarea tratamentului cu celelalte droguri.

În individualizarea tratamentului simptomatic se va ţine seama de structura chimică a drogului, pasajul transplacentar, doza folosită, durata tratamentului.

## 7. Colpita tricomonazică

Colpita cu tricomonas reprezintă a doua entitate de infecţie vulvo-vaginală din punct de vedere al frecvenţei. Incidenţa tricomoniazei genitale asociată

sarcinii oscilează între 15—42% din totalitatea cazurilor de patologie infecțioasă vulvo-vaginală.

*Trichomonas vaginalis* este un protozoar flagelat cu 3—5 flageli anteriori, un axostil și o membrană ondulantă. Privit global are un aspect piriform, cu dimensiuni de 15—20 μ lungime, cu o membrană ondulantă scurtă, ce se extinde pînă la jumătatea corpului și 4 flageli anteriori. Este un protozoar mobil prezentînd mișcări rotatorii.

*T. vaginalis* poate fi cultivat pe o serie de medii solide și lichide, pe culturi de țesuturi și pe ouă embrionate. Creșterea optimă se realizează în condiții de anaerobioză slabă, în prezența cisteinei, carbohidraților și serului animal.

**Aspecte patogenice.** Infecția cu *T. vaginalis* afectează vulva, vaginul și colul uterin, fără a se demonstra extensia supracervicală la nivelul celorlalte structuri genitale. Contaminarea infecțioasă a fost demonstrată, de asemenea, la nivelul uretrei și vezicii urinare. Modificările patologice ale structurilor mucoase au la bază acțiunea toxică a parazitului demonstrată pe culturi de țesuturi efectuate în medii lipsite de germeni, precum și asocierea patogenică cu ceilalți germeni de colonizare bacteriană.

*T. vaginalis* are nevoie pentru dezvoltarea normală de un pH vaginal peste 4,5 și cît mai apropiat de neutralitate. Infecția cu *Trichomonas* poate apărea izolată sau asociată cu alți germeni patogeni cum ar fi candida, gonococul sau germeni din flora nespecifică. Modificările întîlnite la nivelul mucoasei genitale constau în eritem, eroziuni și prezența unui depozit de consistență scăzută gri-verzui, aerat.

**Tabloul clinic** constă în prezența leucoreei spumoase, aerate, gri-verzuie, exacerbată premenstrual sau cu ocazia diverselor solicitări psiho-emotive. Investigațiile clinice efectuate pe parcursul ciclului arată o exacerbare a acestei leucoree în perioada de la jumătatea ciclului și premenstrual.

Scurgerea vulvo-vaginală îmbracă aspecte cantitative și chiar calitative diverse, pătează lenjeria, uneori prezintă miros neplăcut, ceea ce creează o serie de aspecte de inconfort. La această scurgere se adaugă congestia mucoasei vaginale, edem, arsuri, usturimi, uneori chiar dureri, cu asocierea sau nu de fenomene urinare de tip sindrom uretral sau cisto-uretrită.

Investigarea epidemiologică și clinică a bărbatului arată prezența de fenomene uretrale în aproximativ 15—20% din cazuri.

**Diagnosticul** infecției cu *Trichomonas* are la bază investigația epidemiologică, investigația clinică a celor doi parteneri, precum și investigația de laborator, care pune în evidență parazitul în scurgerile vaginale și uretrale.

**Tratamentul colpitei cu Trichomonas** presupune o serie de măsuri terapeutice a căror respectare joacă un rol impor-

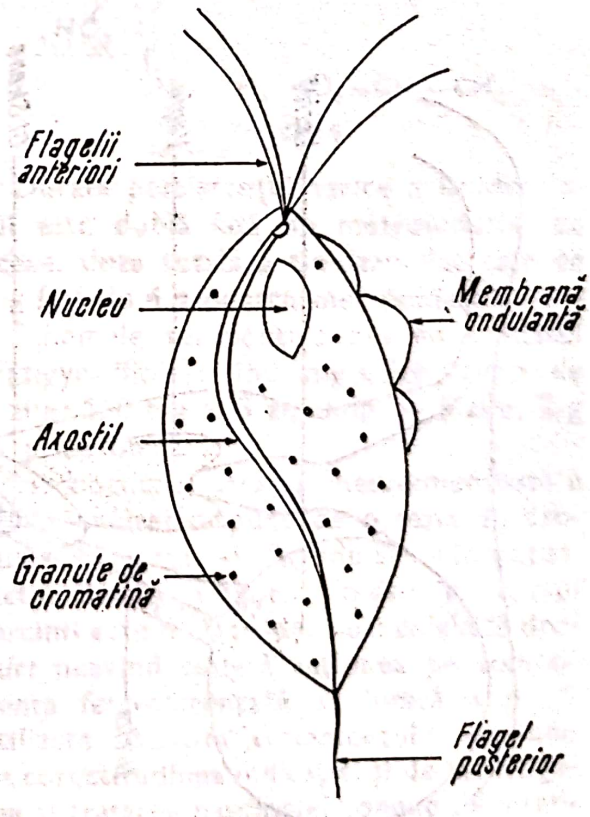



**Fig. 162.** — Morfologia *Trichomonas vaginalis*.

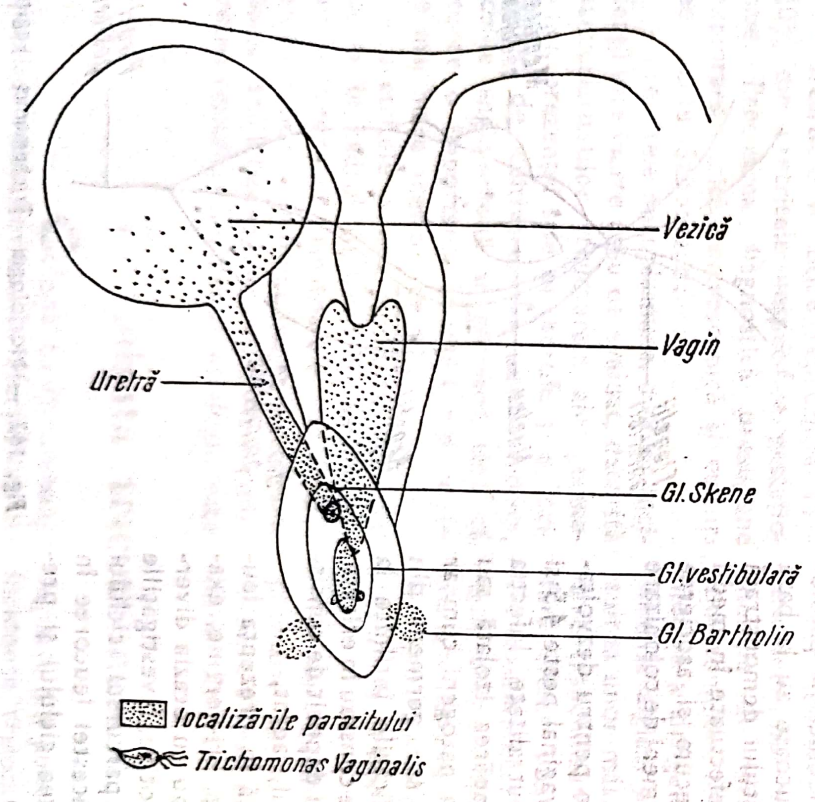



Fig. 163. — Localizările uro-genitale ale parazitului *Trichomonas vaginalis*.

Fig. 164. — Condilomatoză vulvo-vaginală. →

tant în prevenirea recidivelor şi a infecţiilor cronice. Între măsurile terapeutice amintim corectitudinea igienei genitale, sterilizarea prin fierbere a lenjeriei, corectitudinea igienei sexuale şi o serie de alte măsuri igienice, care caută să cupeze numeroasele verigi de transmitere venerianâ şi nevenerianâ.

Introducerea în 1959 de către Cosar şi Julon a metronidazolului în tratamentul tricomoniazei a însemnat o adevărată revoluţie. Succesele terapeutice, ce mergeau de la 30—90%, excreţia rapidă, efectele secundare scăzute au făcut din metronidazol drogul preferat în terapia infecţiei cu *Trichomonas*. Deşi Scott şi Gray în 1964, Perl în 1965, Peterson şi colab. în 1966 nu observă efecte secundare la femeile gravide ce au făcut tratament cu metronidazol, consideră totuşi preferabilă evitarea terapiei în cursul sarcinii, mai ales în primele două trimestre.

Schemele terapeutice utilizate cuprind:

— schema standard ce presupune administrarea unei tablete de 250 mg de trei ori pe zi, 7 zile, preconizată de Rodin, King, Nicole şi Barrou în 1960;

— schema lui Mc Clean, din 1971, ce constă în administrarea a 500 mg de două ori pe zi, 5 zile;

— schema lui Nicol, Evans, Mc Fadzean, Squies, ce constă în administrarea unei doze unice de 2 g.

Controlul terapiei se va efectua la sfîrşitul curei, la o săptămînă de la încheierea acesteia şi la 3 luni. Controlul va consta în examinarea clinică şi microscopică.

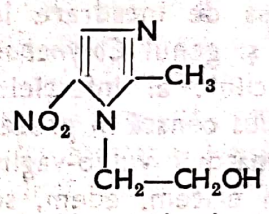
Tratamentul se va aplica atît la cazurile cu semnătură clinică, cît şi la cele cu semnătură numai bacteriologică.

Identificarea prin culturi a fost abandonată în majoritatea ţărilor lumii, deoarece rezultatele obţinute nu sînt cu mult superioare examenului microscopic direct.

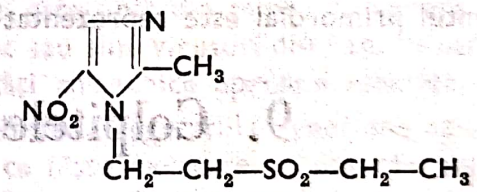
Indicele de recurenţă a infecţiei tricomoniazice oscilează între 12 şi 16% în cazul folosirii unei doze unice şi 20—30% în cazul celorlalte două formule. Un rol important în recurenţă revine efectuării incorecte a tratamentului de către cei doi parteneri precum şi florei patologice vaginale coexistente. Actualmente se cunosc interferenţele terapeutice cu gonococul, care reprezintă deseori cauze de eşec chiar pentru un tratament bine condus.

*Nitrimidozina* (Nagoxin) reprezintă un produs terapeutic folosit în doză de 250 mg, de două ori pe zi, timp de 6 zile, cu rezultate favorabile în 65—75% din cazuri.

*Tinidazolul* are asemănări structurale şi farmacocinetice cu metronidazolul aşa cum se vede din prezentarea comparativă a formulelor celor două droguri:



Metronidazol



Tinidazol

Durata persistenţei serice a tinidazolului este dublă faţă de metronidazol, de aceea, doza totală a tinidazolului este de 2 g faţă de 4 g pentru metronidazol.

Schemele terapeutice pentru tinidazol (Fasigyn-Pfizer): 150 mg × 2/zi, timp de 7 zile; 150 mg × 3/zi, timp de 5 zile; 2 g în priză unică.

În concluzie, terapia medicamentoasă a tricomoniazei dispune de o serie de droguri, aplicarea ei făcîndu-se diferenţiat. Actualmente, singurul folosit în cursul sarcinii este metronidazolul; celelalte droguri neavînd testată acţiunea pe componenta feto-placentară, se indică a nu fi utilizate. Reuşita tratamentului depinde de corectitudinea indicaţiei şi de investigarea şi tratarea patologiei conexe de interferenţă.

Scanned with OKEN Scanner

## 8. Colpita cu Haemophilus vaginalis

Reprezintă o entitate patologică a cărei frecvenţă diferă foarte mult de la un autor la altul. Limitele de incidenţă sînt cuprinse între 5—50% din cazurile cu infecţii vulvo-vaginale.

În studiile princeps efectuate între 1954 şi 1955 de Gardner şi Dukes se susţine că 90% din vaginitele nespecifice sînt cauzate de *Haemophilus*.

*Haemophilus vaginalis* este un germen gramnegativ ce se dezvoltă la un pH de 5—5,5, care continuă să ridice dispute privind grupa de încadrare între genul *Haemophilus* şi genul *Corynebacterium*.

Aspectul clinic al infecţiei provocate de *Haemophilus* constă în prezenţa modificărilor inflamatorii vulvo-vaginale, caracterizate prin eritem, edem, scurgere de aspect gri, omogenă, mirositoare. Deseori, elementul primordial este reprezentat de scurgerea şi mirosul caracteristic fetid, care determină bolnava să se adreseze medicului.

Diagnosticul are la bază corelarea datelor clinice cu examenul bacteriologic pe lamă, care evidenţiază prezenţa a numeroase celule de descuamare de care aderă bacili gramnegativi, cu prezenţa în cantitate scăzută pe frotiu a lactobacililor şi a leucocitelor. Cultura pe mediul Casman sau Difco este rareori necesară, ea ridicînd, dealtfel, o serie de dificultăţi.

Tratamentul constă în aplicarea intravaginală de ovule ce conţin trisulfamide sau de unguent pe aceeaşi bază, sau folosirea de ovule pe bază de nitrofurazonă aplicate de 2 ori pe zi, timp de 10—15 zile.

Transmiterea sexuală a afecţiunii impune, deseori, tratarea partenerului cu trisulfamidă, 3 g/zi, 6—7 zile sau cu Ampicilină, 2,5 g/zi, 6 zile.

## 9. Colpitele nespecifice

Sub această denumire au fost înglobate pînă în ultimii ani totalitatea proceselor infecţioase vulvo-vaginale cu simptomatologie subiectivă şi obiectivă polimorfă, însoţite sau nu de leucoree, de aspect nespecific.

Infecţiile nespecifice vulvo-vaginale sînt rezultanta exacerbării capacităţii patogenice a germenilor aerobi şi anaerobi, grampozitivi şi negativi ce colonizează normal mucoasa vaginală, cum ar fi streptococii, stafilococii, bacilii coliformi, micrococii, pseudomonas, proteus, *Bacteroides* etc. Creşterea potenţialului patogen poate afecta una sau mai multe grupe de germeni, neputîndu-se stabili o corelaţie între germenul evidenţiat pe lamă sau prin cultură şi agentul etiologic determinant. Varietatea mare a germenilor izolaţi de la nivelul mucoasei vaginale, atît la femeile sănătoase, cît şi la cele cu diverse afecţiuni vulvo-vaginale, fără semnătură de specificitate, precum şi diferenţa de colonizare de la o populaţie la alta, fac ca stabilirea certă a etiologiei să ridice probleme. Simptomatologia clinică şi concordanţa cu datele bacteriologice nu poate fi realizată decît pentru *Haemophilus vaginalis* şi streptococul beta-hemolitic. În aceste două situaţii există anumite aspecte de specificitate clinică şi bacteriologică.

Conturarea cadrului colpitelor nespecifice este îngreunat, în ultimii ani mai ales, de creşterea incidenţei colpitelor virale, alergice, chimice, precum şi a celor determinate de diverse carenţe proteice şi vitaminice.

În practică, se obişnuieşte a se realiza o superpoziţie între colpitele nespecifice şi colpitele determinate de *Haemophilus*

Scanned with OKEN Scanner

și streptococul beta-hemolitic. Această superpoziție are la bază incidența crescută a acestor afecțiuni și demonstrarea certă a rolului lor patogen.

Considerăm că spectrul colpitelor nespecifice este foarte larg, el fiind cel mai adesea simptomatic, de aceea înainte de instituirea oricărui tratament se va face o explorare clinico-biologică complexă care, împreună cu datele clinice și bacteriologice, vor hotărî asupra oportunității și tipului de terapie aplicat.

# 10. Vegetațiile virale genito-anale (condilomatoza genitală)

**Definiție.** Sub denumirea de vegetații genito-anale, condilomatoză venerianã, se înțeleg tumori epiteliale benigne de etiologie virală, contagioase, autoinoculabile, recidivante, multiple, cu aspect vegetant sau de creastă de cocoș.

**Terminologie.** Vegetațiile veneriene sînt cunoscute sub diverse denumiri cum ar fi: condiloame acuminate, condilomatoză venerianã, condilomatoză virală tip Papova.

**Aspecte epidemiologice.** Afecțiunea se întîlnește la cele două sexe, predominant în jurul vîrstei de 20—40 de ani. Contagiunea se realizează pe cale sexuală sau prin atingere epidermică, rezervorul de virus este uman. Reprezintă o complicație frecventă a sarcinii. Incubația are o medie de 4—5 luni cu variații între 1—20 de luni. Aceasta explică distribuția mai frecventă a afecțiunii în trim. III de sarcină. Observațiile din cadrul Clinicii Polizu, efectuate pe un lot de 43 de cazuri, ne arată următoarea distribuție:

— 31 de cazuri, în trim. al III-lea de sarcină;
— 7 cazuri, în trim. al II-lea;
— 5 cazuri, în trim. I.

Formele clinice întîlnite în lotul studiat mergeau de la vegetații de dimensiunile unui bob de porumb pînă la vegetații voluminoase obstruante cu extensie variabilă vaginală și perineo-anală.

**Etiologie.** Virusul ce determină această afecțiune se încadrează în grupa virusurilor Papova ce infectează nucleul celulelor din stratul Malpighi. Virusurile din această grupă determină veruca vulgară, veruca plană, și alte formațiuni papilomatoase. Nu se știe încă dacă agentul etiologic al verucii vulgare, plate și al condilomatozei este unic din punct de vedere antigenic sau sînt virusuri diferite, cu particularități antigenice aproape identice.

**Clinica.** Vegetațiile veneriene apar inițial ca niște excrescențe rozacee sau asemănătoare culorii normale a mucoasei, cu suprafață neregulată, dantelate, filiforme sau pediculate. Leziunile atipice, micropapuloase, sînt greu de diagnosticat, putînd fi confundate cu diferite stări eruptive și deseori trec neobservate. Dezvoltarea evolutivă a leziunii inițiale dă naștere la tumori multiple, mamelonate, neregulate. Suprafața epidermică este, de obicei, intactă, dar macerația și suprainfecția pot determina supurații sau chiar ulcerații. În cazuistica studiată în Clinica Polizu, indicele de ulcerație a fost de 15%, iar cel de supurație de 11%. Leziunile sînt nedureroase, de consistență elastică, moale, fără infiltrat bazal (fig. 165).

Aspectul leziunii diferă mult, în funcție de zona de localizare, putînd îmbrăca în anumite regiuni (pubiană) aspectul de verucă seboreică cu bază largă, puțin

Scanned with OKEN Scanner

proeminentă, suprafață pigmentată, keratozică, neregulată, granitată.

**Evoluție.** În cursul sarcinii afecțiunea progresează prin autoinoculare, ajungînd să prindă întreaga regiune ano-perianală. Vindecarea spontană odată cu terminarea gestației este rară. Recidivele afecțiunii sînt foarte frecvente, discutîndu-se ca mecanism de producere a acestora reinfecția și autoinocularea, cu punct de plecare leziunile foarte fine.

O dispută de mare importanță practică în legătură cu aceste leziuni ține de implicațiile lor în patologia malignă a pielii.

**Morfopatologie.** Leziunile histologice îmbracă aspectul de hiperacantoză și hiperpapilomatoză, cu parakeratoză la nivelul mucoaselor. Țesutul dermic ce constituie axul conjunctivo-vascular este edematiat și hipervascularizat. Diferențierea acestor modificări de leziunile maligne se bazează pe:

— absența dezorganizării arhitectonice normale epidermice;

— absența anomaliilor nucleo-citoplasmatice;

— conservarea bazalei.

Circumstanțele etiologice ce stau la baza apariției acestor leziuni sînt reprezentate de:

— sarcină, în cadrul căreia se discută din ce în ce mai mult apariția în afara contaminării veneriene;

— hemopatiile maligne;

— tratamentele imunosupresoare;

— macerațiile cu suprainfecții tegumentare și mucoase;

— uretritele specifice și nespecifice.

**Diagnosticul pozitiv** se pune pe baza caracteristicilor dermatologice ale leziunilor precum și prin excluderea altor leziuni vegetante, veneriene, între care menționăm:

— sifilidele vegetante, plăcile papilomatoase, erozive, suintante, localizate mai ales la nivelul vulvei și șanțului interfesier. În aceste cazuri, explorarea serologică precizează diagnosticul;

— epiteliomul vegetant spinocelular ce are baza infiltrată, prezentînd și modificările histopatologie specifice;

— maladia Bowen, în care apariția vegetațiilor arată invazie dermică și deci transformare epiteliomatoasă;

— amibiaza perianală, care se întîlnește mai ales în țările tropicale și care prezintă leziuni burjonate, ulcerate, purulente și dureroase.

**Profilaxia** vegetațiilor veneriene este practic imposibil de realizat datorită cunoștințelor insuficiente epidemiologice. Cunoscută fiind contagiozitatea și posibilitatea de antoinoculare, măsurile profilactice vor cuprinde mai ales cazurile cu leziuni macroscopice evidente.

**Tratamentul curativ** cuprinde măsuri medicale și chirurgicale. Măsurile medicale au la bază următoarele produse: Podofilina pulbere, înglobată în unguente cu diluție de 1/3—1/4; soluții de podofilină 3% în propilenglicol, aplicate la 24 de ore; Podofilină 2% aplicată la 4—6 ore. Aplicația este urmată de spălare și se repetă la 3—6 zile, în funcție de evoluția leziunilor. Numărul aplicațiilor variază între 4 și 10. Tratamentul este contraindicat în sarcină datorită riscului fetal ce poate merge de la malformații pînă la leziuni neurologice. Complicațiile neurologice se pot întîlni și la adulți, îmbrăcînd aspectul de nevrită și polinevrită. Folosirea altor substanțe caustice ca acid nitric, azotat de argint, permanganat pudră, soluții concentrate de acid tricloracetic este contraindicată în sarcină și periculoasă de mînuit în afara sarcinii.

**Tratamentul chirurgical.** Electrocoagularea și excizia chirurgicală sînt procedee ce se folosesc diferențiat, în funcție de leziuni, practicîndu-se sub anestezie locoregională sau, mai rar, generală. Crioterapia cu zăpadă carbonică dă rezultate bune în leziunile mici, puțin numeroase, are avantajul cicatrizării rapide, dar prezintă dezavantajul aplicațiilor multiple la intervale de 6—8 zile.

Scanned with OKEN Scanner

## Condilomul gigant (tumoarea Busche-Lőwenstein)

Este cunoscut și sub numele de papilomatoză gigantă cutaneo-mucoasă sau prepapilomatoză. Are o serie de particularități clinice și morfopatologice, asemănîndu-se cu vegetațiile veneriene prin aspectul clinic și histologic și diferențiindu-se de acestea prin evoluție, deoarece tinde să invadeze structurile profunde. Se localizează mai frecvent perineal și mai rar vulvar. Debutul îmbracă aspectul unei leziuni vegetante pediculate asemănătoare condiloamelor acuminate. Ulterior, leziunile evoluează, confluează, pentru a forma o masă burjonată, întinsă, infiltrată, de consistență variabilă, dură, cu anumite zone keratozice pe suprafață. Tumoarea are caracter invadant, cu evoluție spre uretră, fosele ischio-uretrale sau evoluează în suprafață, formînd o masă unică voluminoasă vegetantă.

Încadrarea nosologică este foarte discutabilă iar originea virală nu este încă elucidată.

Diagnosticul diferențial se face cu condiloamele acuminate exuberante care, însă, nu prezintă infiltrație și keratoză, și cu epitelioamele spino-celulare, ce au infiltrație bazală și modificări histologice specifice.

Tratamentul constă în exereză chirurgicală, deoarece podofilina și colchicina nu au efect.

Scanned with OKEN Scanner

# 10. Infecțiile micotice în practica obstetricală

*Infecțiile micotice tegumentare* genitale aparțin uneia din cele trei genuri de micoze superficiale cunoscute sub numele de dermatofitoze, care cuprind epidermofițiile, infecțiile cu *Microsporum* și infecțiile cu *Trichophyton* (tricofiție). Ele afectează structurile keratinice superficiale, cu predominanță pielea, părul și unghiile, fără a invada structurile profunde sau a produce diseminări hematogene. Distribuția afecțiunilor superficiale tegumentare variază de la o zonă geografică la alta, de la o populație la alta.

Aspectul clinic se caracterizează prin arsuri, eritem și cruste detașabile, de aspect albicios, foarte subțiri și de dimensiuni mici. La aceste elemente se adaugă fisuri tegumentare, macerație, suprainfecție. În formele cronice, datorită pruritului, peste transformările provocate de agenții infecțioși se adaugă patologia determinată de grataj. Tot în aceste forme cronice, datorită modificărilor imuno-alergice apărute în organism pot apărea manifestări alergice veziculo-papuloase generalizate sau cu localizare loco-regională care pun o serie de probleme diagnostice și terapeutice, având ca element specific pozitivitatea testelor de sensibilitate cutanată la antigenii micotici.

Un loc aparte în cadrul infecțiilor tegumentelor pubiene și genitale îl ocupă erithrasma ce este produsă de *Nocardia minutissima (Corynebacterium minutissimum)*.

Diagnosticul clinic are la bază aspectul leziunilor și manifestările subiective, fiind confirmat prin investigații de laborator ce constau în explorări microscopice efectuate pe prelevate de la nivelul regiunii pubo-genitale obținute prin grataj. Produsul obținut este examinat imediat sau după 15—30 min., după plasarea pe o lamă și adăugarea unei picături de hidroxid de potasiu în concentrație 10—20%. Pe acest preparat se pot evidenția *hyphae* ramificate sau spori dispuși mozaical, mai ales la nivelul componentelor pilozitare *(hypha* reprezintă filamentele de ramificație).

Altă modalitate diagnostică constă în inocularea pe mediu Sabouraud, cu incubare 2—3 săptămîni, la temperatura camerei și examinarea microscopică a elementelor din cultură.

Terapia micozelor superficiale presupune înlăturarea structurilor epiteliale infectate și distruse și aplicarea agenților terapeutici antifungici. Tratamentul presupune evitarea leziunilor determinate de agenții chimici și respectarea măsurilor igieno-dietetice necesare prevenirii reinfecției.

În formele acute se va folosi permanganat de potasiu 1/4 000 sau diverse unguente ca au la bază acid bezoic 5%, acid salicilic 3%, acid undecilenic 5%. În for-

Scanned with OKEN Scanner

mele subacute şi cronice formulele se vor adopta după caz.

*Infecţiile micotice genitale, urinare, digestive sau sistemice* sînt mult mai puţin frecvente decît cele bacteriene. Totuşi, în ultimii 25 de ani, asistăm la o creştere a incidenţei lor cu apariţia unor noi aspecte clinice şi evolutive. Factorii ce stau la baza acestor particularităţi ţin de:

— extinderea folosirii antibioticelor, în special a celor cu spectru larg;

— lărgirea utilizării în terapeutică a corticoizilor;

— terapia cu citostatice şi imunosupresoare;

— posibilităţile de supravieţuire a cazurilor grave, prin utilizarea extensivă a reanimării şi terapiei intensive;

— afecţiunile grave eritro- şi leucocitare;

— creşterea incidenţei patologiei metabolice, în special diabetice;

— folosirea intensivă a reechilibrării parenterale;

— modificarea ecobiologiei colonizării bacteriene determinată de gestaţie şi de terapeutica antibiotică, corticoidă şi patologia hematologică de însoţire.

**Etiologie.** Agenţii etiologici cei mai frecvent întîlniţi în patologia micotică sînt *Candida albicans* şi *Torulopsis glabrata*. Aceşti agenţi fac parte din grupa *deuteromyces* sau a fungilor imperfecţi, deoarece nu au fază de reproducere sexuală. Germenii menţionaţi intră în categoria aerobilor cu o mare necesitate metabolică de fier. Siderofilina serică conferă serului uman şi animal aptitudini fungice prin chelarea fierului.

Genul *Candida* este subdivizat în mai multe specii, din care cel mai important este *Candida albicans* care este încadrată în categoria germenilor oportunişti. Formele de prezentare a *Candidei albicans* îmbracă două mari tipuri: micelară şi filamentară.

*Torulopsis glabrata* face parte din familia *Cryptococcaceae* secţiunea *Criptocoideae*, deosebindu-se de *Candida* prin prezenţa unei singure forme şi anume a celei filamentare, cu dimensiuni mai mici decît ale acesteia.

**Incidenţa. Candida şi Torulopsis** sînt saprofiţi pentru animale şi om şi au o arie de răspîndire vastă. La gravida sănătoasă pot fi cultivate din faringe în 10—30% din cazuri, din flora vaginală, în 20—40% din cazuri, din spută, în 15% din cazuri, în urină, în 0—5% din cazuri.

O noţiune intrată recent în practică este reprezentată de candiduria asimptomatică, caracterizată prin prezenţa în uroculturi a peste 1 000 colonii/ml. Prezenţa unei concentraţii de 1 000—10 000 colonii/ml se consideră infecţie candidozică urinară asimptomatică, dar semnificativă bacteriologic.

**Aspecte patogenice.** Odată cu extinderea folosirii antibioticelor a crescut incidenţa candidozei, lucru dovedit prin culturi prelevate de la persoane la care s-a aplicat tratament antibiotic, comparativ cu lotul martor, indiferent de sediul prelevării (faringe, stomac, urină, vagin, spută).

Antibioticele perturbează echilibrul ecologic normal între germenii microbieni şi fungi, determinînd transformări ale pH tisular, potenţialului de oxido-reducere, capacităţii imunoreactive locale etc.

Tetraciclinele şi clortetraciclinele inhibează capacitatea fagocitară a polimorfonuclearelor, fiind utilizate de fungi drept surse azotate în procesele metabolice.

Corticoterapia, prin modificarea comportamentului mecanismelor ce participă la reacţia inflamatorie, cu tulburarea fenomenelor de mobilizare şi chimiotactism polimorfonuclear, determină creşterea incidenţei candidozei.

Tulburările de metabolism glucidic cu hiperglicemie şi glicozurie determină, de asemenea, o exacerbare a proliferării micotice.

Infecţiile genitale au ca punct de plecare modificările bacteriologice locale, contaminarea intestinală sau urinară.

Scanned with OKEN Scanner

Infecția candidozică urinară este mai frecventă la femei datorită particularităților morfologice ale uretrei, precum și datorită prezenței jetului micțional cu multipli curenți antero- și retrograzi, ce determină antrenarea florei perimeatice în cavitatea vezicală. Cercetări efectuate pe loturi reprezentative arată o creștere a incidenței candidozei la femei, de 4—5 ori mai mare decît la bărbați. În cursul sarcinii, modificările induse în mecanismele de apărare imunobiologice, locale și sistemice, determină o creștere și mai mare a incidenței infecțiilor micotice locale și sistemice.

O altă cale de contaminare micotică este reprezentată de diseminarea hematogenă, caracteristică mai ales pentru stările de imunosupresie în procesele canceroase, infecțioase severe prelungite sau în stările patologice metabolice grave.

**Fiziopatologie.** Înțelegerea mecanismelor fiziopatologice ale infecțiilor micotice în cursul sarcinii ține de cunoașterea modificărilor complexe, genitale și sistemice apărute la femeia gravidă odată cu instalarea ciclului gestațional, precum și de cunoașterea proprietăților farmacologice ale drogurilor administrate în condițiile sarcinii.

Teoria clasică a autodepurării vaginale preconizată de Menge și Koenig în 1897 avea la bază triada: acid lactic, glicogen, bacil Döderlein.

Interacțiunea dintre aceste trei elemente realizează protejarea mucoasei vaginale față de agresiunea infecțioasă prin pH acid și prin particularitățile de colonizare determinate de bacilul Döderlein. Pornind de la aceste date s-a încercat o sistematizare a florei vaginale în 4 grade, după Heurlin și Mann în 1910, și în 3 grade, după Schröder, 1930. Aceste cercetări sînt însă în discordanță cu observațiile clinice care arată că la fetițele impubere și la femeile în menopauză, la care contaminarea vaginală, fie urinară, fie digestivă este posibilă, incidența colpitelor este scăzută, comparativ cu procentul de infecții la femeile adulte.

Aceste date corelate cu investigațiile bacteriologice, imunologice, citochimice au dus la concluzia că în condiții fiziologice vaginul are o floră polimorfă într-un deplin echilibru biologic. Apariția, în condiții de pH acid, a incidenței crescute a infecțiilor parazitare și micotice arată că importanța factorilor biochimici este mică în procesele de depunere. Realizarea corectă a fenomenelor de apărare antiinfecțioasă presupune cooperarea mecanismelor imune specifice și nespecifice, biochimico-metabolice și, foarte probabil, și celulare.

Creșterea incidenței infecțiilor cu *Candida*, observată în ultimii ani, ține de:

— tratamente antibiotice extinse;

— tratamente hormonale (în special contraceptive orale);

— factori psiho-emoționali;

— agresiuni intercurente ce perturbează mecanismele imunobiologice locale și sistemice;

— transmitere venerianã cu creșterea probabilă a virulenței prin pasajul de la un individ la altul;

— modificări antigenice induse iatrogenic sau epidemiologic;

— tratamente antimicotice incomplete;

— cunoștințe insuficiente privind circuitul epidemiologic;

— creșterea incidenței patologiei metabolice, diabetice și proteice.

Astfel, problema infecțiilor vaginale microbiene, parazitare, micotice, virale trebuie înțeleasă prin prisma interacțiunii complexe a multiplilor factori locali și sistemici.

Infecția candidozică crește ca frecvență în cursul evoluției sarcinii din trimestrul I în trimestrul al III-lea. În trimestrul al III-lea se întîlnesc aproximativ 55—65% din cazuri. Factorii ce stau la baza creșterii incidenței candidozei în sarcină pot fi prezentați astfel:

— hipercorticismul;

Scanned with OKEN Scanner

— hiperestrogenismul;
— creşterea încărcăturii glicogenice vaginale;
— modificarea proceselor de diferenţiere şi maturaţie a celulelor vaginale;
— lipsa modificărilor evolutive ciclice ale epiteliului vaginal.

Împiedicarea creşterii frecvenţei infecţiilor micotice sistemice în cursul sarcinii şi lăuziei are la bază o funcţionalitate corectă a sistemului leucocitar, polimorfonuclear, cuplată cu acţiunea inhibitorilor nespecifici de tip siderofilină şi a componentelor imunologice serice şi celulare. Schematic, la procesul de apărare antimicotică participă: macrofagele, eozinofilele, bazofilele, monocitele, factorul termolabil seric, mecanismele imunocelulare şi serice, alături de polimorfonucleare, ce reprezintă componenta principală. Candidozele recidivante şi cele sistemice, în special, impun investigaţii complexe, metabolice, imunologice şi hematologice pentru depistarea fondului patogen şi a mecanismelor fiziopatologice.

**Simptomatologie.** Tabloul clinic al infecţiei candidozice apărută în cursul gestaţiei are un contur polimorf, mergînd de la aspecte simptomatice şterse pînă la forme cu manifestări locale sau sistemice severe. Exteriorizarea locală de vecinătate sau sistemică depinde de gravitatea perturbărilor induse, factorii infecţioşi supraadăugaţi, gradul de afectare a structurilor de vecinătate (aparat urinar, digestiv), precum şi de diseminarea sistemică legată de manifestările de răspuns ale organismului. Prezentarea amănunţită a manifestărilor simptomatice genitale, urinare, digestive şi sistemice presupune parcurgerea semiologiei acestor sisteme, ceea ce depăşeşte cadrul lucrării.

Diagnosticul candidozei gravidice se bazează pe corelarea elementelor anamnestice, clinice şi de laborator.

Investigaţia de laborator cuprinde: examenul pe lamă în coloraţie gram, examenul pe lamă al produselor recoltate din culturi pe medii speciale şi investigaţia serologică.

Investigaţia serologică, foarte controversată, are la bază două tipuri de reacţii:
— reacţii de aglutinare cu un grad mare de nespecificitate şi cu un procent crescut de erori;
— reacţii de precipitare, ce dau un indice de eroare între 12 şi 20%. La aceste investigaţii specifice, pentru depistarea agentului etiologic se vor adăuga investigaţiile pentru cercetarea terenului biochimic, metabolic şi imunobiologic care favorizează dezvoltarea acestor infecţii (diabet, uremie, imunosupresie etc.).

**Tratamentul.** Conduita terapeutică în infecţiile micotice asociate gestaţiei va fi diferenţiată, în funcţie de particularităţile clinico-evolutive, vîrsta gestaţiei şi evaluarea riscului fetal al drogurilor folosite.

Profilaxia infecţiilor candidozice are la bază evitarea folosirii abuzive a antibioticelor, în special a celor cu spectru larg, corectarea deficitelor metabolice şi imunobiologice, cu supravegherea şi dispensarizarea corectă a evoluţiei sarcinii.

Tratamentul curativ va fi diferenţiat, în funcţie de localizarea procesului micotic, astfel încît distingem tratamentul formelor cutaneo-mucoase şi al micozelor sistemice.

Terapia micozelor sistemice are la bază folosirea a două antibiotice: Amfotericina B şi 5-fluorocitozina.

Amfotericina B este un antibiotic polienic fungicidic şi fungistatic, cu eliminare renală, greu dializabil, nefrotoxic, cu posibilitate de apariţie a tulpinilor rezistente. Tratamentul va fi condus diferenţiat, începînd cu o doză de tatonaj de 0,5—1 mg/kilocorp, cu o creştere a dozei la 1—1,5 mg/kilocorp/zi, durata tratamentului fiind de minimum 4—6 săptămîni. Efectele toxice imediate sînt reprezentate de frisone, febră, vărsături, anorexie, flebită, cefalee, vertije, reacţii anafilactice. Ele impun folosirea de droguri antihistaminice şi tranchili-

Scanned with OKEN Scanner

zante pentru corectarea lor. Administrarea preungită poate duce la fenomene de insuficiență hepatică, tulburări hidro-electrolitice, fluido-coagulante, depresie medulară, fenomene halucinogene. Se contraindică în cursul sarcinii. Nu va fi administrată decît în cazul septicemiilor ce pun în pericol viața mamei.

5-Fluorocitozina cu acțiune fungicidică și fungistatică, are de asemenea efecte toxice imediate și tardive afectînd procesele de mitoză și diferențiere, din care cauză va fi administrată numai în afara sarcinii.

Tratamentul chirurgical reprezintă o completare a tratamentului medical, pentru formele de infecții micotice delimitate, abcedate. Tipul intervenției, momentul și extensia diferă în funcție de tabloul lezional.

În concluzie, terapia micozelor sistemice în cursul sarcinii prezintă o serie de dificultăți legate de acțiunea toxică embriofetală și maternă a drogurilor.

## Candidoza vulvo-vaginală

Infecția întîlnită în cursul sarcinii pare a reprezenta cea mai frecventă formă de patologie infecțioasă vulvo-vaginală. Ea este determinată de *Candida (Monilia) albicans* ce are un aspect ovalar înmugurit ce produce un pseudomicelium atît în cultură, cît și în țesuturi și exsudate. *Candida albicans* reprezintă un saprofit normal al tegumentelor și mucoaselor respiratorii, gastro-intestinale și genitale, putînd determina în anumite stări patologice infecții de extensie și gravitate diferită, ce merg de la vulvovaginite și pînă la septicemii, tromboflebite, endocardite.

**Morfologie și identificare.** În prelevările din conținutul vaginal germenii de Candida apar ca filamente ovale înmugurite, măsurînd 2—3/4—6μ. Uneori apar sub aspectul de înmuguriri alungite de typul *hyphae*. Pe mediu Sabouraud cu glucoză Agar, incubat la temperatura camerei, dezvoltă colonii moi, gelatinoase, maronii, cu miros specific micotic. *Candida albicans* fermentează glucoza și maltoza producînd acid și gaz. Proprietățile de fermentare a carbohidraților, alături de aspectul morfologic și al coloniilor diferențiază *Candida albicans* de celelalte specii de candida (*C. krusei, C. parapsilosis, C. stellatoidea, C. tropicalis, C. pseudotropicalis, C. guilliermondii*), care se întîlnesc deseori în flora de colonizare a organismului.

**Patogeneză și patologie.** Studii experimentale efectuate pe iepure constînd în injecția unei suspensii dense de *Candida albicans*, determină apariția a numeroase abcese cu afectare predominantă a rinichiului și decesul animalului într-un interval de timp mai mic de o săptămînă. Cercetarea histologică a leziunilor la om arată modificări inflamatorii de tip granulomatos sau microabcese. Cercetarea florei microbiene intestinale după administrarea de antibiotice, în special tetraciclină, cloramfenicol, evidențiată o creștere marcată a conținutului de *Candida*, care cel mai adesea nu este însoțită de manifestări patologice. Diseminarea la distanță a infecției sau loco-regională este determinată de o serie de aspecte imuno-biologice hormonale și igienico-epidemiologice.

Factorii ce predispun la creșterea incidenței infecțiilor cu *Candida albicans* sînt reprezentați de diabet, debilitate, imunosupresie, terapie parenterală prelungită, tratament antibiotic cu produse cu spectru larg, tratament cu corticoizi, sarcină.

Scanned with OKEN Scanner

În ultimii ani, candidoza genitală ocupă primul loc în cadrul afecțiunilor infecțioase cu această topografie. Dacă în 1957 incidența candidozei era de aproximativ 20% din manifestările patologice infecțioase vulvo-vaginale asociate gestației, actualmente ea depășește 50% din aspectele de patologie infecțioasă, vulvo-vaginală. Cauzele acestei creșteri pot fi corelate cu modificările endocrine determinate de gestație, creșterea incidenței patologiei diabetice, creșterea folosirii antibioticelor în terapia diverselor complicații infecțioase etc. Infectarea vulvo-vaginală are la bază dezechilibrele florei endogene de colonizare, cu stimularea dezvoltării candidei, precum și suprainfectarea și reinfectarea cu germeni intestinali. Valabilitatea suprainfectării cu germeni intestinali este susținută de cercetările bacteriologice efectuate prin prelevări din scaun precum și cercetări de bacteriologie cantitative de colonizare intestinală care arată o creștere de peste 1 000 de ori a coloniilor de *Candida* la bolnavii tratați cu tetraciclină și oxitetraciclină. Pe baza acestor date, putem susține că modificările imunobiologice și endocrine determinate de starea de gestație creează premise optime pentru dezvoltarea infecțiilor candidozice, mai ales la persoanele ce prezintă echilibre imuno-biologice precare, la cele cu patologie metabolică, precum și la cele supuse tratamentelor antibiotice sau diverselor altor agresiuni ce au ca rezultantă alterarea echilibrului imuno-biologic de la nivelul aparatului genital, facilitînd astfel apariția dismicrobismelor și proliferarea *Candidei albicans*.

Influența facilitantă jucată de sarcină este argumentată indirect și de modificările induse la nivelul sferei genitale și la nivelul sistemic de progestativele de sinteză administrate în scop contraceptiv.

Progestativele de sinteză, prin prezența estrogenilor, determină creșterea conținutului de glicogen vaginal iar componenta progestativă determină atrofia mucoasei vaginale, cu alterarea proprietăților imunobiologice ale acesteia. Adăugarea la aceste efecte a consecințelor asupra metabolismului glucidic, de tip diabetogen, explică, în mare parte, potențialitățile multiple ale acestor droguri și numeroasele interferențe patogenice cu modificările imuno-biologice, hormonale și metabolice din cursul stării de gestație. Aproximativ 2/3 din patologia vulvo-vaginală de etiologie micotică este determinată de *Candida albicans*, restul avînd ca factori etiologici diverse alte specii de *Candida*.

**Aspecte clinice.** Simptomatologia candidozei vulvo-vaginale îmbracă forme diverse mergînd de la scurgere albă-cremoasă, grunjoasă, însoțită de prurit, congestie, edem, pînă la aspecte inflamatorii atipice, oligosimptomatice, a căror confirmare impune investigație bacteriologică pe lamă și în cultură. Corelația între masivitatea infecției candidozice și intensitatea manifestărilor clinice inflamatorii este inconstantă. Se întîlnesc cazuri cînd mucoasa vaginală este tapetată în totalitate cu depozite grunjoase albicioase dar simptomatologia clinică este minimă, uneori chiar absentă, în timp ce alți bolnavi deși prezintă un număr redus de germeni patogeni, dezvoltă un tablou clinic iritativ sever, ce ajunge pînă la adevărate manifestări de tip psiho-nevrotic. Discrepanța între gradul de colonizare a mucoasei vaginale și tabloul clinic pare a ține de particularitățile răspunsului organismului la factorul de agresiune infecțioasă, în cadrul cărora reacțiile imuno-alergice joacă un rol fundamental. În funcție de amploarea și extensia acestor reacții, tabloul clinic îmbracă forme de exteriorizare diferită, de la manifestări oligosimptomatice pînă la tabloul complet, local și general, în cadrul căruia scurgerea caracteristică, pruritul, usturimile, congestia mucoasei și consecințele sistemice ale acestora definesc cadrul clinic al acestei infecții.

Confirmarea diagnostică se realizează prin examenul pe lamă al conținutului vaginal în preparat prospăt, după adău-

Scanned with OKEN Scanner

garea de hidroxid de potasiu 10% sau pe lamă colorată gram, precum și prin cercetarea coloniilor dezvoltate pe mediul Sabouraud.

Testele imunologice, serologice și tegumentare au valabilitate redusă, ele nefiind încă intrate în uzul curent. Testul tegumentar este universal pozitiv la adultul normal. El reprezintă un indicator complementar în evaluarea funcționalității mecanismelor imunologice celulare. Mecanismele imunitare serice par a fi corelate cu fracțiuni specifice de imunoglobuline G, care *in vitro* realizează aglutinarea coloniilor de *Candida*.

**Tratament.** Terapia candidozei vulvo-vaginale în cursul sarcinii presupune cercetarea cadrului etio-patogenic în care se dezvoltă, cu excluderea aspectelor de patologie iatrogenă sau metabolice, care influențează asupra rezultatelor și conducerii terapiei.

Măsurile profilactice joacă un rol important în prevenirea acestor infecții.

În cadrul acestor măsuri un rol important îl ocupă condițiile de efectuare și păstrare a igienei genitale, igiena sexualității, igiena îmbrăcămintei. Se vor evita trusourile din fibre sintetice, se va steriliza prin fierbere zilnic lenjeria intimă, se va respecta cu strictețe individualitatea obiectelor de toaletă și măsurile de igienă ano-genitală.

*Tratament curativ.* Gravidele care prezintă candidoză vulvo-vaginală sporadică nu ridică probleme terapeutice deosebite, deoarece acestea răspund la tratamentul local sau sistemic, care va fi instituit în special în cazurile cu simptomatologie obiectivă și subiectivă necorectată prin măsuri nespecifice.

Tratamentul va fi instituit mai ales către sfîrșitul trimestrului al II-lea și constă din măsuri în primul rînd locale, ce au la bază produși specifici antimicotici de tip Canesten (clotrimoxazol), cremă ce conține clotrimazol 1 g% sau tablete vaginale conținînd clotrimazol 100 mg, Stamicin (nystatin, micostatin), sub formă de ovule, ce conțin 150 000 u.i. Durata tratamentului local variază între 6 și 15 zile. În infecțiile accidentale, sporadice, tratamentul cu Canesten aplicat 6 zile sau cu Micostatin, 10 zile, dă rezultate bune. În infecțiile recidivante persistente, durata tratamentului local va fi de aproximativ 14—18 zile, această durată fiind stabilită pe baza cercetării intervalului de timp de evoluție a unui ciclu micotic candidozic.

Tratamentul general va fi asociat în toate cazurile de candidoză persistentă, recidivantă, el avînd la bază drajeuri de Stamicin, ce conțin 500 000 u.i. Doza zilnică este de 1—3 drajeuri pe zi, durata tratamentului, între 8 și 16 zile.

Folosirea tratamentului oral și local este indicată în cazurile cu infecții recurente și are ca scop realizarea sterilizării florei intestinale în scopul evitării contaminării secundare vaginale.

Tratamentul local în cursul sarcinii deși ridică o serie de controverse între autori, incriminîndu-se mai ales influențe asupra evoluției acesteia considerăm că, aplicat corect, fără adăugarea lavajelor vulvo-vaginale nu influențează cu nimic evoluția acesteia.

În concluzie, terapia candidozei vulvo-vaginale gestaționale presupune o adaptare diferențiată a măsurilor chimioterapice în funcție de aspectul etio-patogenic și clinic specific fiecărui caz.

Scanned with OKEN Scanner

# 11. Infecţiile perinatale

Infecţia oului şi a nou-născutului pot fi determinate de variaţi germeni patogeni, bacterieni, parazitari, virali, micotici în cursul diverselor etape de dezvoltare intra- şi postneonatală. Infecţia poate surveni în cursul dezvoltării intrauterine, în procesul parturiţiei sau în perioada neonatală precoce sau tardivă. Consecinţele sînt diferite, în funcţie de momentul contractării infecţiei, agentul etiologic, calea de contaminare, mecanismele imune materno-fetale. Repercusiunile complicaţiilor infecţioase intra- şi postnatale vor influenţa în grade diferite morbiditatea şi mortalitatea peri- şi neonatală. În cele ce urmează vom analiza diferenţiat contaminarea infecţioasă a oului, cu toate consecinţele directe şi indirecte ale acesteia, în etapele fundamentale ale dezvoltării precum şi în cursul evoluţiei intrauterine şi postnatale a fătului.

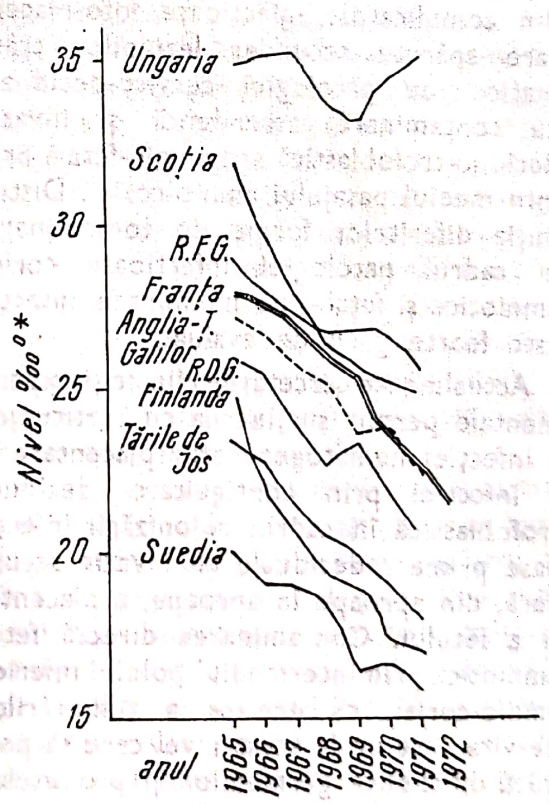



*Fig. 165.* — Mortalitatea perinatală în cîteva ţări europene. → * - Nivel pentru 1000 născuţi vii

## Infecţia intrauterină a produsului de concepţie

Etiopatogenia contaminării infecţioase a produsului de concepţie în cursul dezvoltării intrauterine, în afara afectării continuităţii oului (ruptură de membrană, leziuni trofoblastice) continuă să ridice numeroase dispute. Din punct de vedere fiziopatologic se discută patologia de pol inferior ovular ce afec-

tează comportamentul biologic al structurii trofoblastice, permițînd ascensiunea transcervicală a florei de colonizare vaginală, contaminarea deciduală cu afectare secundară a comportamentului bio-imunologic deciduo-trofoblastic, care la rîndul ei permite colonizarea trofoblastică prin intermediul contaminării structurilor vilozitare, de unde infecția difuzează amnio-fetal. O altă cale de infectare a produsului de concepție este reprezentată de diseminarea hematogenă transplacentară din circulația maternă în circulația fetală. Primele două căi explică o mare parte din complicațiile infecțioase foto-placentare apărute secundar leziunilor traumatice sau patologiei cervico-deciduale cu contaminare ascendentă și invazie deciduo-trofoblastică sau amnio-fetală prin intermediul pasajului amnio-corial. Distribuția diferitelor forme de contaminare, în cadrul patologiei infecțioase corio-amniotice și fetale, pe membrane intacte, este foarte greu de evaluat.

Actualmente cercetările clinice și experimentale permit susținerea cu certitudine a infecției hematogene transplacentare și a infecției prin contiguitate deciduo-trofoblastică în cadrul colonizării infecțioase primare deciduale cu invazie secundară, din aproape în aproape, a placentei și a fătului. Contaminarea directă feto-amniotică prin intermediul polului inferior amnio-corial, ca urmare a tulburărilor de vitalitate de la acest nivel care să permită difuziunea germenilor și produselor toxice de metabolism, este controversată.

Infecția transplacentară este susținută de observații clinice și morfopatologice cum ar fi:

— modificări histopatologice de tip inflamator infecțios la nivel placentar și fetal;

— distribuția modificărilor într-o anumită secvență, cu afectare primitivă hepatică prin intermediul venei ombilicale, cum este cazul tuberculozei genitale;

— transmiterea, în majoritatea cazurilor, a afecțiunilor de tip hematogen, cum ar fi malaria;

— certificarea pasajului structurilor celulare sanguine, eritrocitare, leucocitare, trombocitare, din circulația maternă în cea fetală și invers.

Aceste elemente afirmă cu certitudine transmiterea hematogenă transplacentară a diferitelor procese infecțioase, virale, parazitare și bacteriene. Posibilitatea contaminării transplacentare este corelată cu tipul agentului etiologic, masivitatea infecției, funcționalitatea mecanismelor imunologice materne, particularitățile afecțiunii infecțioase materne. Acesta explică diferitele tablouri clinice întîlnite în practică, ce merg de la infecții masive sistemice sanguine fără afectare feto-placentară, pînă la infecții aparent localizate cu bacteriemii tranzitorii, care în mod direct sau indirect afectează comportamentul structurilor fetale și placentare. Înțelegerea participării structurilor feto-placentare presupune cunoașterea mecanismelor imunobiologice fetale, a funcționalității reacțiilor de integrare neuroendocrină și post-agresivă, precum și interconectarea sistemelor de apărare fetală cu mecanismele deciduale și imunologice sistemice.

Cercetările clinice, bacteriologice, imunologice și morfopatologice au pus în evidență o serie de aspecte, la prima vedere paradoxale, reprezentate de prezența modificărilor infecțios-inflamatorii placentare, fără afectare fetală, precum și demonstrarea existenței infecțiilor latente fetale în absența oricărei semnături morfologice sau imunologice placentare. Aceste două aspecte pun o serie de probleme de interpretare fiziopatologică, de aceea ne vom permite să amplificăm prezentarea lor.

Infecția placentară, fără prezența manifestărilor fetale, are la bază contaminarea spațiului intervilos cu apariția inflamațiilor vilozitare, focale sau generalizate, creînd tabloul morfopatologic al unei placentite,

Scanned with OKEN Scanner

fără prezența leziunilor fetale. Dovada placentei izolate a fost făcută pentru tuberculoză, sifilis, malarie, coccidiomicoză, infecții cu virusuri citomegalice, infecții rubeolice la persoane vaccinate, infecții gripale. Cauzele acestor forme paradoxale de infecții sînt departe de a fi elucidate, discutîndu-se în special mecanismele morfologice și imunologice deciduale, precum și mecanismele de apărare trofoblastică.

Pe baza datelor existente putem afirma că aceste paradoxuri țin de funcționalitatea mecanismelor imune specifice și nespecifice umorale, deciduale și fetale. În cadrul mecanismelor fetale se discută din ce în ce mai mult lipsa incompetenței imunologice și a reactivității față de respectivele structuri antigenice. În acest context, conceptul de barieră infecțioasă placentară trebuie înțeles în sensul unei cooperări imunologice și inflamatorii perfect coordonate între structurile deciduale, limfocitare, plasmocitare și imunoglobulinice materne, precum și structurile trofoblastice placentare.

Leziunile fetale de origine infecțioasă, fără prezența semnăturii morfo-imunologice placentare, au fost descrise atît pentru afecțiunile bacteriene, cît și pentru cele virale și parazitare și ele pot merge de la prezența unor modificări tisulare inflamatorii, pînă la tulburări ale proceselor de creștere și dezvoltare. Exteriorizarea clinică a acestui cumul lezional îmbracă forma avortului, nașterii premature, hipotrofiei fetale, morții intrauterine a produsului de concepție. Mecanismele de acțiune a acestei agresiuni ar fi reprezentate de influența exercitată de febră, anoxie, toxinele circulante, perturbările metabolice și hemodinamice feto-placentare, modificările endocrino-metabolice și hemodinamice materne, care integrate în diferite circuite explică varietatea aspectelor de exteriorizare clinică. Exemplificarea practică este reprezentată de diferența de patologie obstetricală între femeile sănătoase și femeile cu bacteriurie asimptomatică, infecții urinare cronice sau recurente în care incidența nașterii premature, hipotrofiei fetale sînt mult mai crescute comparativ cu normalul. O altă dovadă este adusă de cercetările pe loturi de gravide cu bacteriurii asimptomatice supuse unei cure intermitente cu antibiotice, în comparație cu loturi netratate. În cadrul primei categorii incidența patologiei obstetricale reprezentată de complicații infecțioase ale nașterii și parturiției, avort, naștere prematură, hipotrofie fetală, complicații infecțioase intra- și postnatale este mult mai mică decît la lotul martor supus unui tratament placebo. Deși veridicitatea acestor studii trebuie privită cu mare circumspecție, date fiind influențele multiple exercitate de tratamentul antibiotic asupra florei microbiene tegumentare, mucoase și urinare, totuși chiar în prezența acestor imperfecțiuni ne permitem să conturăm aspectele multiple ale interdependențelor agresiunii infecțioase în mecanismele de apărare, cu toate consecințele obstetricale, materne și feto-neonatale.

Infecția feto-placentară demonstrată etiopatogenic, bacteriologic și morfopatologic are la bază diseminarea microbiană în circuitul sanguin fetal, prin intermediul emboliilor infecțioși, necrotici, corio-amniotici sau prin intermediul contaminării prin extensie, transplacentară, a cavității amniotice și a țesuturilor fetale în cadrul circuitului amnio-fetal. Căile de propagare a infecțiilor la nivelul structurilor corio-vilozitare par a avea la bază soluții de continuitate tisulară, traversarea transplacentară a elementelor celulare, leucocitare, eritrocitare și trombocitare infectate, precum și fenomenele de pinocitoză. Probarea histologică a placentei, corelată cu suprafața mare de însămînțare oferită de aria placentară explică, pe deplin, importanța jucată de infecția corio-placentară în cadrul contaminării fetale. Agresiunea infecțioasă feto-placentară acți-

Scanned with OKEN Scanner

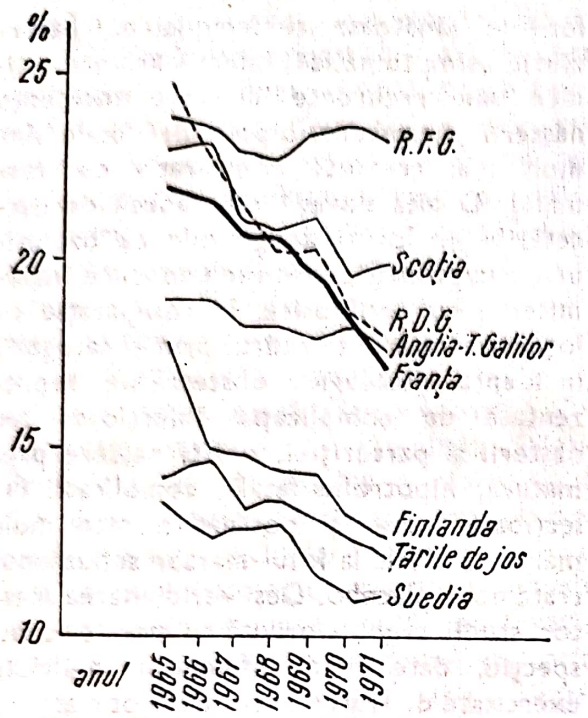



*Fig. 166.* — Evoluția mortalității infantile (după *J. Gyn. Obst. Biol. Rep.*, 1975, 4, 483—489).

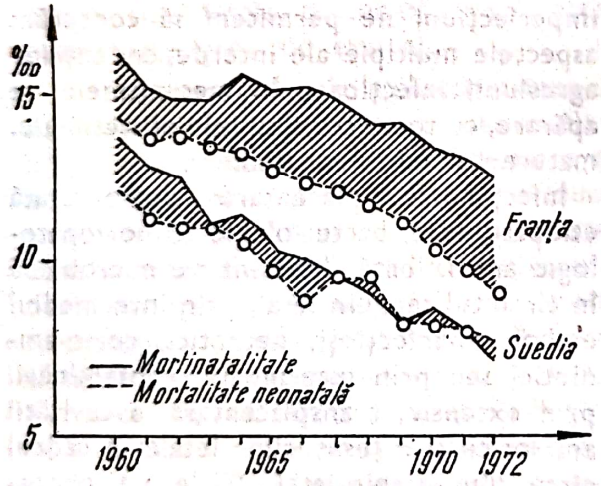



*Fig. 167.* — Aspecte comparative de evoluție a nivelului mortinatalității și mortalității în Franța și Suedia (după *J. Gyn. Obst. Biol. Rep.*, 1975, 4, 483—489).

onează asupra produsului de concepție atît prin alterarea comportamentului biologic placentar, cît și prin afectarea proceselor fundamentale de creștere, integrare și dezvoltare intrauterină fetală. Consecințele acestor agresiuni sînt variabile, în funcție de momentul contaminării infecțioase (vîrsta gestației), tipul infecției, severitatea acestuia, imunitatea maternă, imunitatea fetală, intensitatea mecanismelor imuno-inflamatorii fetale. Leziunile fetale merg de la decesul embrionic, cu resorbția embrionului, modificare specifică mai ales primului trimestru, pînă la avort și moarte intrauterină a produsului de concepție. Deseori, agresiunile precoce, în primele săptămîni postconcepționale, se exteriorizează prin neregularități de ciclu menstrual, determinate de compromiterea viabilității oului înainte de apariția elementelor de semnalizare a stării de gestație.

Avortul și moartea intrauterină au la bază leziuni ce afectează procesul de evoluție prin patologie trofoblastică și fetală, determinate fie direct de agentul infecțios, fie de acțiunea acestuia asupra mecanismelor de integrare gestațională materno-fetală. O serie de infecții virale cum ar fi parotidita epidemică, poliomielita, rubeola, contractate în cursul primelor două trimestre, determină avort sau moartea intrauterină a produsului de concepție. De asemenea, infecțiile treponemice (lues), salmonelice, listeriene și cele cu *vibrio fetus* determină deseori avort și deces fetal.

În ultimii ani se discută tot mai mult importanța patologiei obstetricale de etiologie infecțioasă parazitară, toxoplasmică și malarică, care este semnalată din ce în ce mai frecvent în diferite arii geografice. Consecințele embrio-fetale ale acestor infecții îmbracă cele mai diverse manifestări, mergînd de la avort, moarte intrauterină, pînă la diferitele aspecte patologice, imediate sau tardive, latente sau manifeste, postneonatale.

Hipotrofia fetală care traduce modificări generale ale proceselor de creștere intrauterină, de etiologie complexă, este corelată deseori cu agresiunile infecțioase de tip viral (rubeolă, virusuri citomegalice, hepatită), infecții parazitare și infecții bacteriene, de tipul infecțiilor urinare cronice sau cu altă localizare. Mecanismele

Scanned with OKEN Scanner

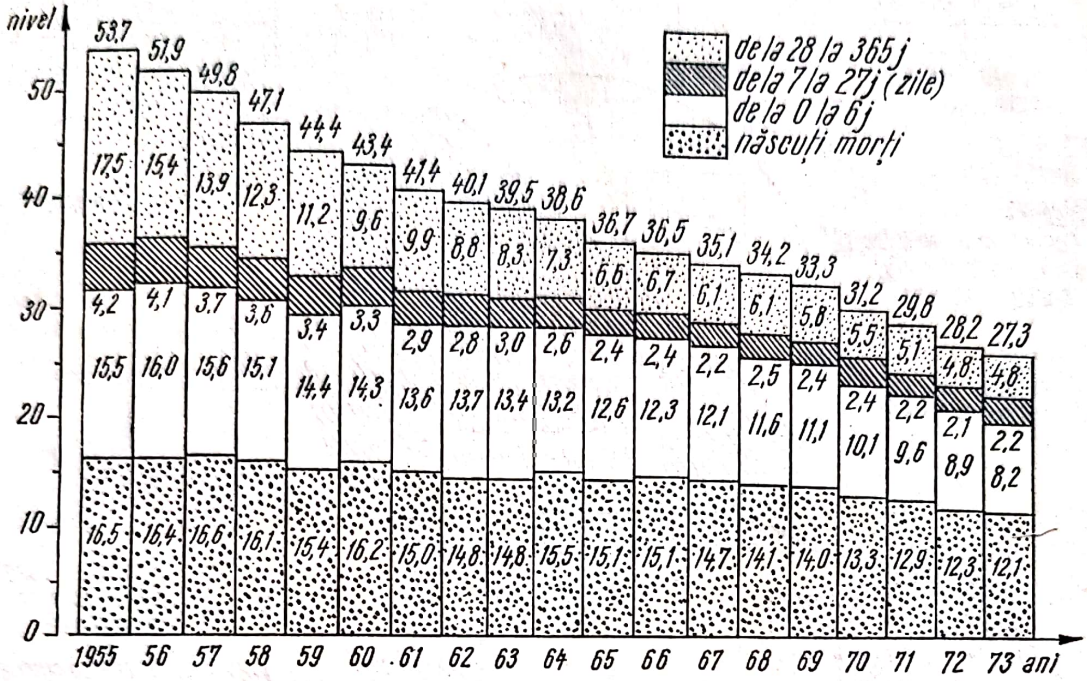



*Fig. 168.* — Evoluția indicilor de mortalitate infantilă în Franța în perioada 1955—1973 (după *J. Gyn. Obst. Biol. Rep.* 1975, 4, 483—489).

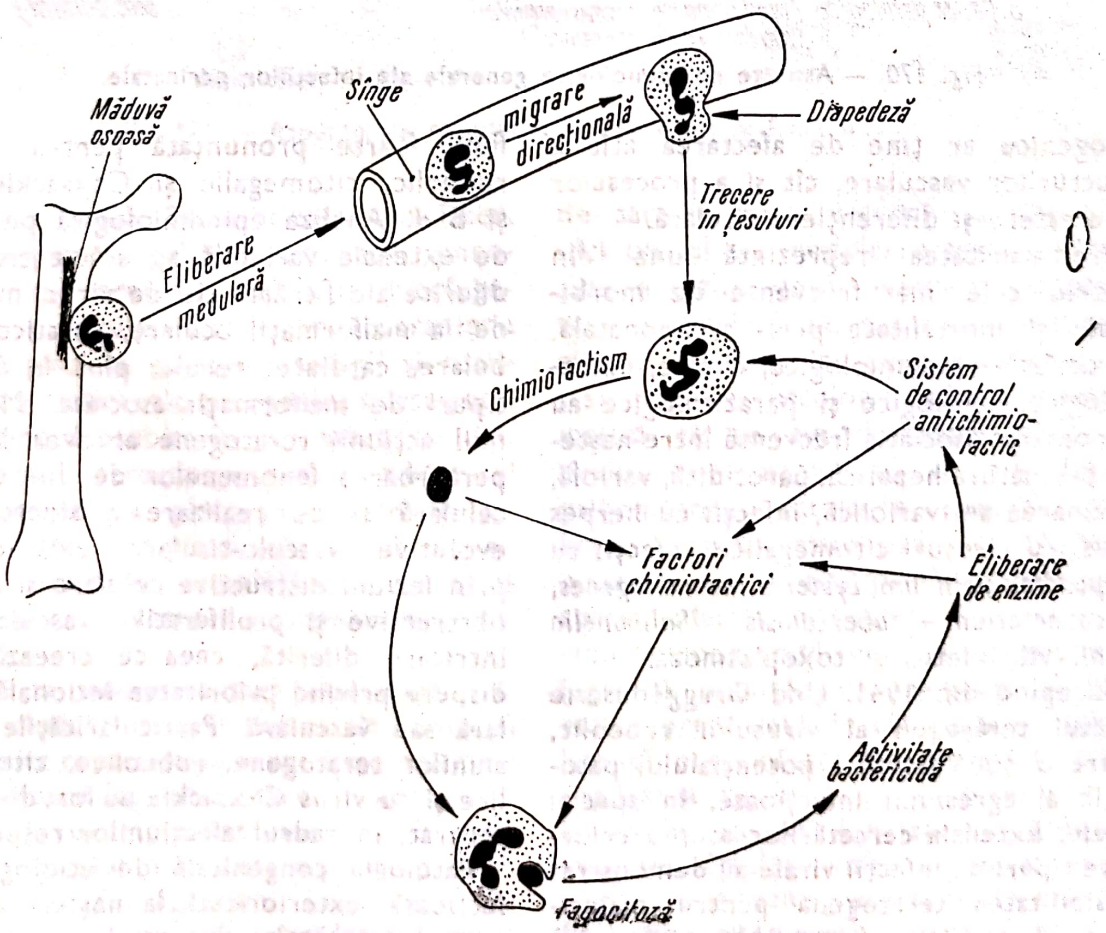



*Fig. 169.* — Schema generală a intervenției leucocitelor în procesele de apărare antiinfecțioasă (după Gallini J., Wolff J.M.).

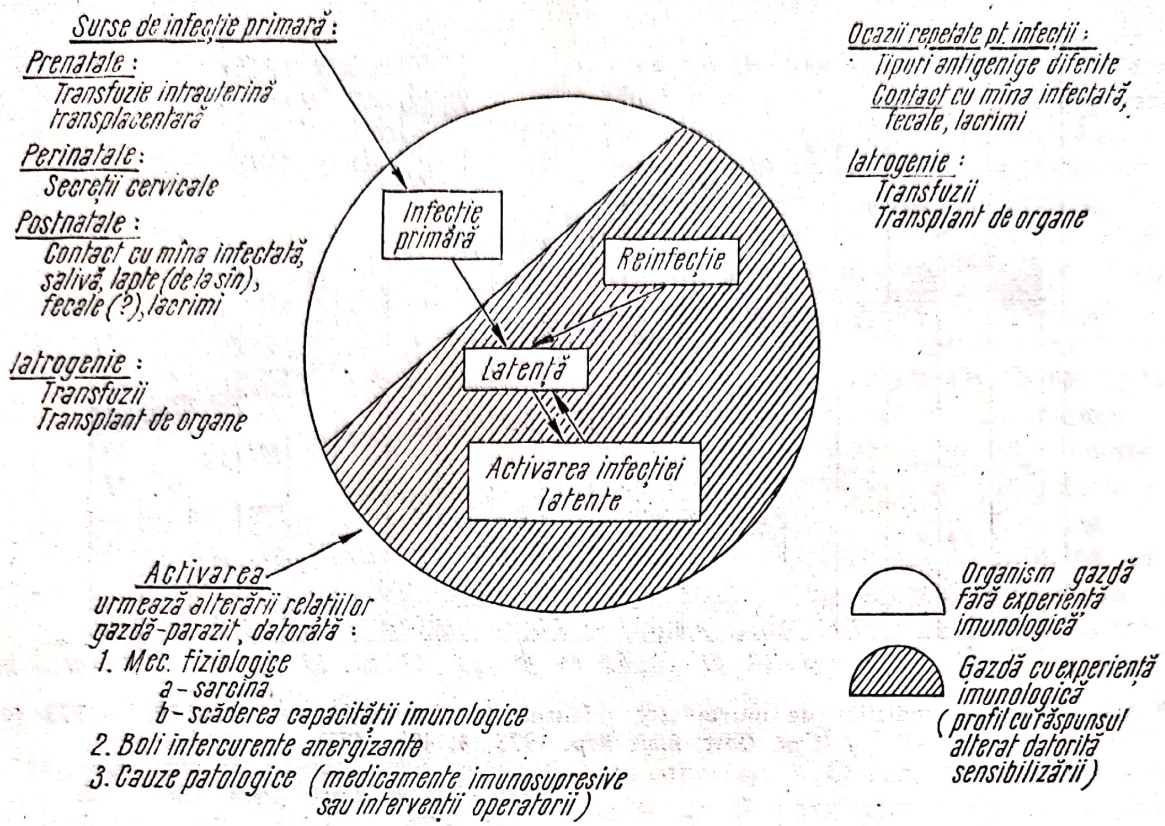



**Fig. 170. — Aspecte epidemiologice generale ale infecțiilor perinatale.**

patogenice ar ține de afectarea atît a structurilor vasculare, cît și a proceselor de creștere și diferențiere tisulară.

Prematuritatea reprezintă una din cauzele cele mai frecvente de morbiditate și mortalitate peri- și neonatală. Cercetările epidemiologice, clinice, bacteriologice, virologice și parazitologice au demonstrat asociația frecventă între nașterea prematură hepatică, parotidită, variolă, vaccinarea antivariolică, infecții cu herpes virus, cu virusuri citomegalice, infecții cu *Treponema pallidum*, *Lysteria monocitogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Salmonella typhi*, vibriofetus și toxoplasmoza.

Începînd din 1941, cînd Gregg descrie efectul teratogen al virusului rubeolic, apare o nouă fațetă a potențialului patologic al agresiunii infecțioase, în special virale. Extensia cercetărilor asupra celorlalte tipuri de infecții virale au demonstrat posibilitatea teratogenă pentru majoritatea dintre ele. Agresiunea teratogenă diferă de la o categorie de virusuri la alta, fiind foarte pronunțată pentru virusul rubeolic, citomegalic și Coxsackie B 3 și B 4. Analiza epidemiologică pe loturi de extensie variabilă au arătat tropisme diferite ale fiecărui tip de virus, mergînd de la malformații oculare, acustico-vestibulare, cardiace, renale, pînă la diferite tipuri de malformații asociate. Mecanismul acțiunii teratogene ar avea la bază perturbarea fenomenelor de diferențiere celulară și de realizare a sincronizării evolutive, vasculo-tisulare, exteriorizate prin leziuni distructive celulare și leziuni obstructive și proliferative vasculare, în intricare diferită, ceea ce creează încă dispute privind prioritatea lezională, tisulară sau vasculară. Particularitățile agresiunilor teratogene, rubeolice, citomegalice și cu virus Coxsackie au fost discutate separat, în cadrul afecțiunilor respective.

Patologia congenitală de etiologie infecțioasă, exteriorizată la naștere sau în primele săptămîni postnatal, are la bază leziunile sistemice determinate de agresi-

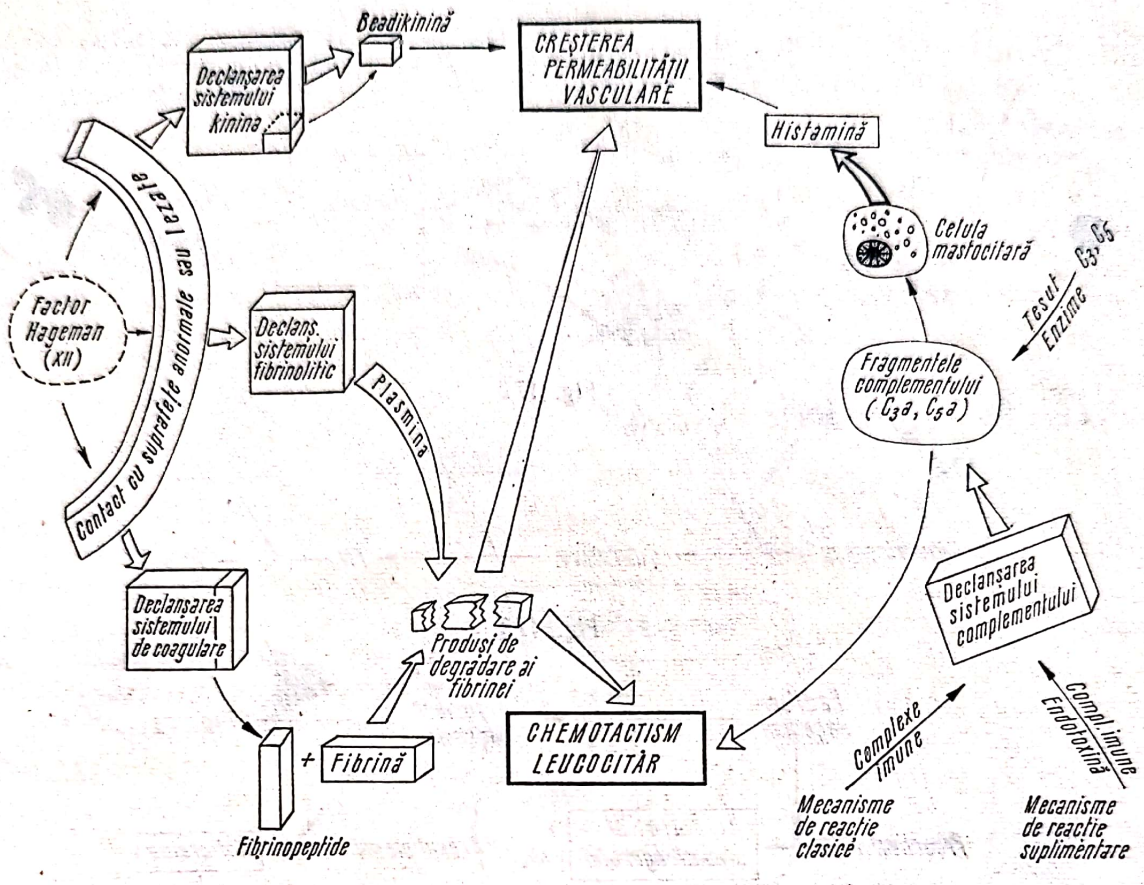



*Fig. 171.* — Aspecte ale reacției inflamatorii (după Ryan B.G.).

unea infecțioasă, exteriorizate prin icter, hepato-splenomegalie, retinopatii, pneumonii, microcefalii, patologii morfogenetice parietale, faciale, neurocraniene etc. Depistarea acestei patologii și realizarea corelației etio-patogenice poate pune probleme deosebite în fața practicianului. De aceea, cercetarea atentă macro- și microscopică a placentei, corelată cu investigația complexă clinică, bacteriologică, virologică, radiologică și virologică fetală permit deseori precizarea diagnosticului.

Infecția feto-placentară fără exteriorizarea clinică intra- și postnatală continuă să suscite controverse privind mecanismele protectoare feto-placentare. În acest context, un rol important este atribuit comportamentului imun matern și fetal precum și momentului agresiunii infecțioase. Un exemplu este oferit de rubeola congenitală și toxoplasmoza, dobîndite în trim. III de sarcină, care deseori nu determină nici un fel de modificare materno-fetală. Aceste cazuri, însă, impun o dispensarizare particulară, cu extensia investigației clinice și paraclinice pentru a depista cît mai precoce patologia atipică asimptomatică ce se exteriorizează mult mai tîrziu, prin manifestări de tip defecte psihomotorii, patologie dentară, patologie acustico-vestibulară, hipogamaglobulinemie etc. O altă formă sub care poate apărea infecția contractată în cursul sarcinii, demonstrată morfopatologic, virologic și imunologic, placentar și fetal, este reprezentată de patologia infecțioasă latentă determinată de supraviețuirea și replicarea tisulară, un timp îndelungat, la nivelul structurilor fetale a agentului infecțios. Etiologa infecției latente postnatale are la bază agresiuni de tip rubeolic, herpetic, citomegalic, luetic, toxoplasmic etc.

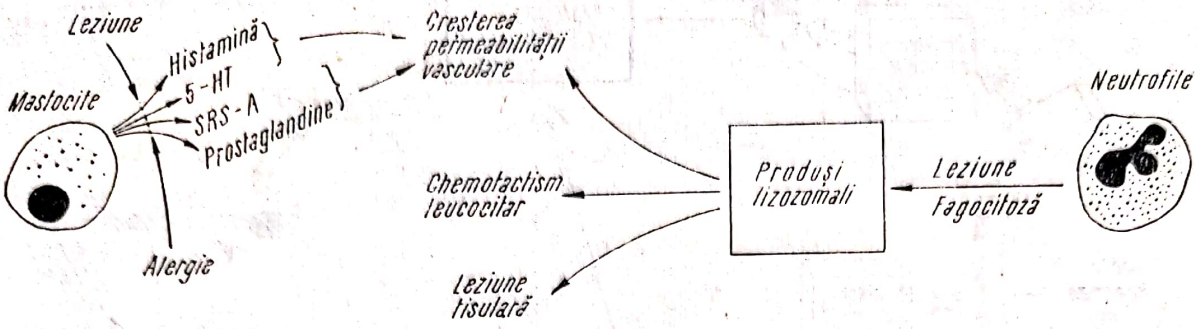



Fig. 172

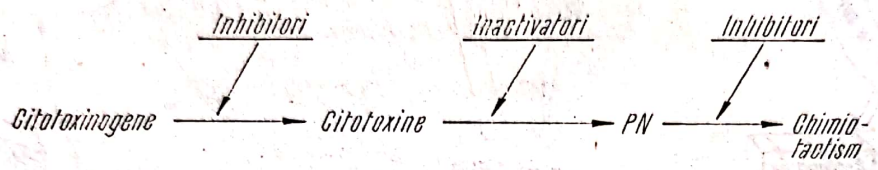



Fig. 173

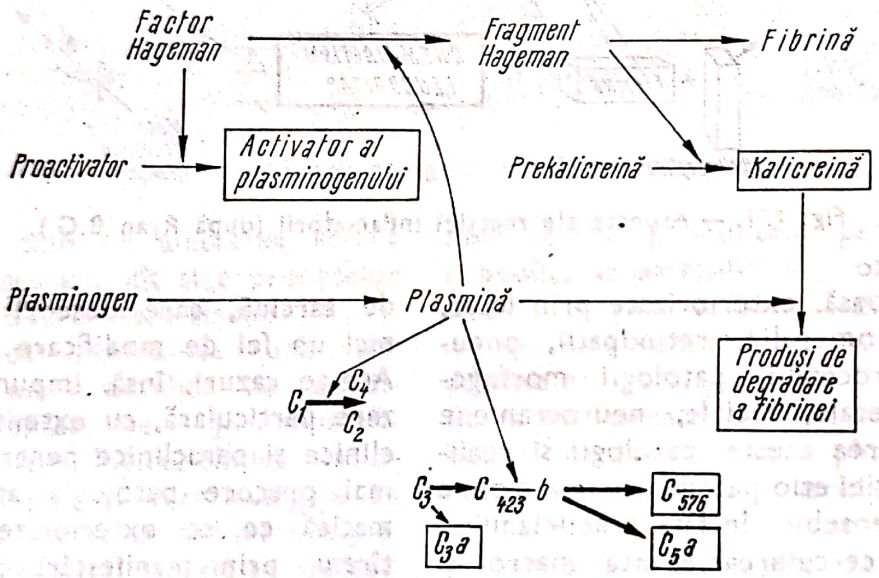



Fig. 174

*Fig. 172—173—174* — Modificările citologice serologice și fluidocoagulante în agresiunile infecțioase (după Keller H.V., Hess M.W.).

Mecanismele etio-patogenice ale acestor infecții sînt departe de a fi elucidate deși investigațiile imunologice par a susține modificări de imunitate tisulară sau a componentelor de apărare imună nespecifică (complement, interferon etc.).

Diagnosticul infecției ante-, intra- și postnatale presupune un cumul de investigații epidemiologice, clinice, bacteriologice, virologice, parazitare, imunologice ce se adresează mamei, placentei și fătului. Un aspect particular este reprezentat de infecțiile inaparente clinic sau cele atipice, virale, parazitare, treponemice, microbiene, ce pot determina leziuni fetale fără a se putea demonstra existența clinică a agresiunii materne. Studiile imunologice actuale nu ne permit

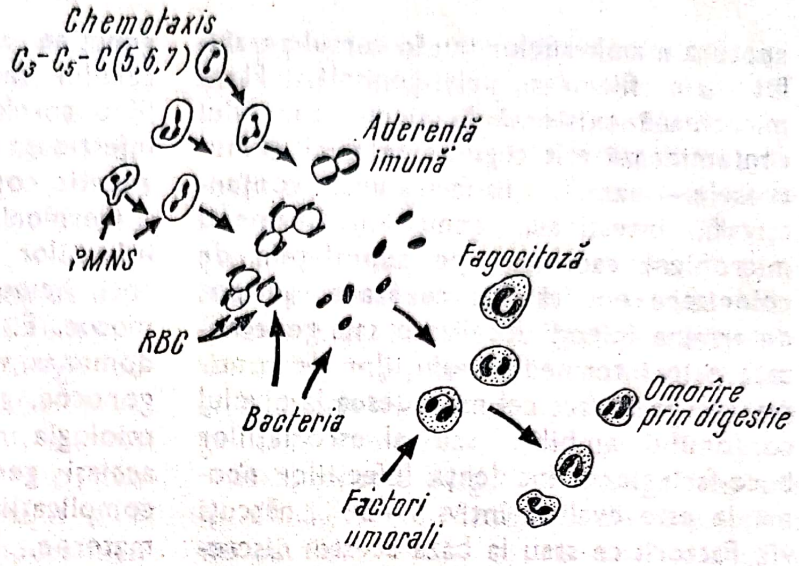



Fig. 175. — Factorii celulari și metabolici ce intervin în infecția amniotică.

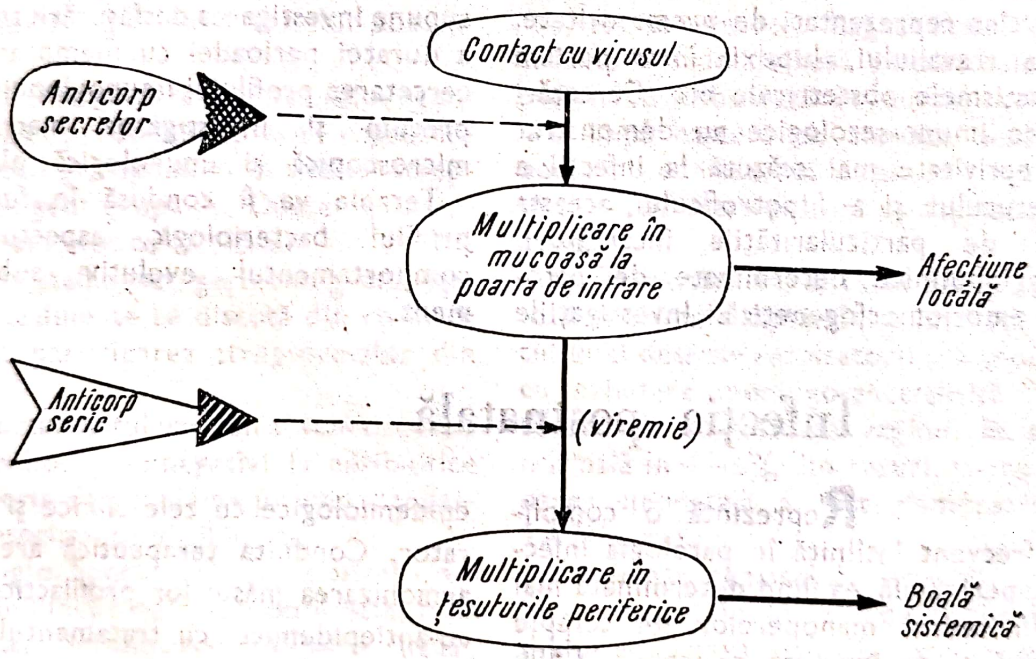



Fig. 176. — Schema mecanismelor agresiunii virale în infecțiile perinatale.

stabilirea unor principii generale practic valabile privind interrelațiile infecției subclinice, infecției recurente, infecției asimptomatice cronice cu tabloul imunitar matern, comportamentul imunobiologic, coriotrofoblastic și fetal. Investigațiile epidemiologice corelate cu cercetări serologice, virologice și parazitare, permit susținerea rolului important jucat de infecțiile recurente sau inaparente clinic, probate prin metode serologice, cel mai adesea, în cadrul patologiei obstetricale, materne și feto-neonatale.

Dificultățile menționate, precum și lipsa unor tablouri bine precizate fac foarte dificilă, în etapa actuală, precizarea unei conduite terapeutice corecte.

Profilaxia infecțiilor contractate în cursul dezvoltării intrauterine are la bază măsuri de imunizare activă și pasivă, chimioterapie profilactică, precum și măsuri specifice de luptă antiepidemică în focar.

Infecțiile dobîndite în cursul parturiției au la bază contaminarea ascendentă a fătului de către flora de colonizare genitală. Aceasta are loc cel mai adesea după

ruptura membranelor sau în cursul pasajului prin filtrarea pelvi-genitală. Flora microbiană existentă la nivelul vaginului contaminează atît tegumentele, cît și mucoasele — nazală, oro-faringiană, conjunctivală, intestinală, genitală. Germenii microbieni cantonați pe suprafețele de colonizare pot rămîne ca atare sau pot determina infecții localizate sau generalizate prin intermediul soluțiilor de continuitate, localizate cel mai adesea la nivelul cordonului ombilical sau al escoriațiilor buco-faringiene. Incidența infecțiilor neonatale este evaluat între 1—5‰ născuți vii. Factorii ce stau la baza acestei discrepanțe sînt reprezentați de prematuritate, durata travaliului, hipoxia *intra partum* traumatismele obstetricale etc. Cercetări recente imuno-serologice au demonstrat o receptivitate mai scăzută la infecții a prematurului și a hipotroficului, aceasta ținînd de particularitățile încărcăturii imunoglobulinice determinate de patologia embriomorfogenetică. Investigațiile genetice au arătat o predominanță a sexului masculin, lucru demonstrat ca fiind corelat cu rezistența crescută antiinfecțioasă oferită de existența unui factor genetic corelat cu cromozomul X.

Germenii patogeni ce stau la baza infecțiilor *intra partum* cuprind streptococi hemolitici, stafilococ auriu, pneumococ, E. coli, *Klebsiella*, proteus, pseudomonas, virus herpetic, virus citomegalic, gonococ, germeni anaerobi. În concluzie, etiologia infecției *intra partum* are la bază aceiași germeni ce dau cel mai adesea complicațiile infecțioase puerperale materne. Precizarea diagnosticului presupune investigarea desfășurării travaliului, a duratei perioadei cu membrane rupte, cercetarea profilului imunoglobulinic fetal, precum și investigarea macroscopică, microscopică și imunologică placentară.

Terapia va fi condusă în funcție de profilul bacteriologic, aspectul clinic, comportamentul evolutiv sub tratament.

## Infecția postnatală

Reprezintă o complicație frecvent întîlnită în patologia infecțioasă perinatală ea fiind determinată mai ales în cadrul manoperelor de terapie intensivă și de îngrijire neonatală. Căile de contaminare sînt reprezentate de instrumentar, aparatură, personal, aer, lenjerie etc. Germenii etiologici cuprind toate categoriile de floră patogenă. Diagnosticul presupune coroborarea datelor epidemiologice cu cele clinice și de laborator. Conduita terapeutică are la bază armonizarea măsurilor profilactice, igienico-antiepidemice, cu tratamentul curativ, chimioterapic, imunologic și roborant. Exteriorizarea clinică a infecției postnatale, îmbracă forme diferite, mergînd de la septicemii neonatale, pînă la diferite aspecte de infecții localizate.

## Septicemia neonatală

**Definiție.** Totalitatea infecțiilor bacteriene din primele 30 de zile după naștere cu diseminare primitivă sanguină și afectare frecventă meningocerebrală.

**Terminologie.** Descrierea în literatură a infecției septicemice neonatale apare sub diverse denumiri cum ar fi: septicemie neonatală, sepsis neonatal, sepsis neonatorum, sepsis neonatal de etiologie obscură.

Scanned with OKEN Scanner

Nu se includ în această categorie bacteriemiile tranzitorii, septicemiile după enterocolite, intervenţii chirurgicale, piodermite sau cele apărute la nou-născuţi cu malformaţii congenitale majore.

**Generalităţi.** Problema sepsisului neonatal cuprinde aspecte diferite, evolutive şi terapeutice. Considerate iniţial ca afecţiune de etiologie obscură, odată cu amplificarea investigaţiilor cadrul etiologic obscur s-a restrîns din ce în ce mai mult.

Germenii incriminaţi în sepsisul neonatal diferă de la o etapă la alta, de la o instituţie spitalicească la alta, precum şi în funcţie de particularităţile comportamentale imuno-biologice ale diferitelor populaţii.

În era premergătoare antibioticelor agenţii etiologici predominanţi erau reprezentaţi de cocii grampozitivi în special streptococii piogeni grupa A. Odată cu introducerea antibioticelor locul lor a fost preluat de stafilococi, germenii gramnegativi şi actualmente se discută din ce în ce mai mult participarea streptococilor din grupa B.

Comportamentul variabil al stafilococilor şi germenilor gramnegativi la antibiotice pune o serie de probleme privind standardizarea asociaţiilor antibiotice.

**Etiologie.** Spectrul etiologic diferă foarte mult în funcţie de etapă, populaţie, zonă geografică, antibioticele folosite uzual, funcţionalitate epidemiologică, igienizarea instituţiei etc.

Sursa de contaminare este reprezentată de:

— flora vaginală maternă, căile respiratorii materne, mîinile mamei;

— personalul de îngrijire;

— aparatura (incubatoare, umidificatoare, trusă de reanimare);

— dezechilibrele de floră de colonizare normală date de folosirea diferitelor antiseptice creează premisele dezvoltării unor infecţii grave cum ar fi infecţiile grave cu germeni gramnegativi, apărute după spălarea nou-născutului cu hexaclorofen pentru profilaxia infecţiei stafilococice. Acelaşi mecanism explică agresiunea indirectă exercitată de tratamentele antibiotice.

Frecvenţa incriminării diferiţilor germeni diferă foarte mult de la o etapă la alta şi în funcţie de specificul unităţii. În general, în unităţile mari predomină germenii gramnegativi de tip *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, în timp ce germenii grampozitivi sînt reprezentaţi de stafilococii coagulazopozitivi, streptococii piogeni din grupa B, enterococi, difteroizi.

Streptococul piogen grupa B dă naştere la două forme distincte de septicemii neonatale:

*a)* forma precoce, diagnosticată deseori ca sindrom de detresă respiratorie idiopatică, ce debutează în cursul primelor ore după naştere cu cianoză, acidoză şi deces şi, considerată după unii autori ca pneumonie *intra partum* cu septicemie secundară;

*b)* forma tardivă, al cărei debut se situează în primele săptămîni şi îmbracă aspectul unei detrese respiratorii sau septicemii cu prindere meningo-encefalitică. Streptococul B colonizează vaginul în sarcina normală în 4—6% din cazuri, iar contaminarea neonatală a fost demonstrată în 1—2‰ cazuri.

Frecvenţa sepsisului neonatal prezintă mari variaţii în funcţie de perioada studiului, mărimea unităţii, particularităţile cazuisticii, indicele de prematuritate etc. În general, frecvenţa se apreciază ca fiind cuprinsă între 0,5—5‰ nou-născuţi vii. Pentru nou-născutul la termen, cifrele sînt reprezentate de valori sub 1‰, în timp ce pentru prematurul de gradul III, ajunge pînă la 4—6‰.

**Patogenie.** Factorii ce contribuie la apariţia sepsisului neonatal sînt grupaţi în următoarele categorii: matern, fetal, iatrogen. În cadrul factorilor materni un rol important îl joacă termenul imun şi colonizarea bacteriană cervico-vaginală. Un aspect controversat îl constituie rolul infecţiei amniotice care prin ascensiune en-

Scanned with OKEN Scanner

docervicală favorizează contaminarea structurilor placentare și fetale.

Contaminarea generalizată ar avea ca poartă de intrare tegumentele sau mucoasele, fiind secundară deglutiției și favorizată între altele de manevrele de reanimare.

Discordanța între frecvența relativ crescută a infecției amniotice și realitatea septicemiei neonatale ridică multe incertitudini cu privire la mecanismul patogen al sepsisului fetal din corio-amniotite. Prezența frecventă a infecției neonatale în cazul feților născuți din mame cu infecții urinare cronice sau asimptomatice arată că aspectele epidemiologice sînt mult mai complexe, iar cercetările de imunologie au dovedit importanța jucată de titrul scăzut al imunoglobulinelor, de complement și de imaturitatea polimorfonuclearelor în cadrul sepsisului neonatal.

Biosinteza imunoglobulinelor fetale debutează după săptămîna XII—XIV, iar pasajul transplacentar este predominant pentru IgG. Imunoglobulinele sintetizate de făt sînt reprezentate de IgG și IgM. Susceptibilitatea crescută a nou-născutului, în general, pentru infecții respiratorii și digestive ține de incapacitatea de sinteză a IgA ce joacă rol important în cadrul fenomenelor imunologice de membrană. Aceste date pun bazele imunoterapiei cu gamaglobuline, precum și a valorii terapeutice a transfuziei de sînge prospăt în stările septice neonatale care aduce un aport important proteic, imun, specific și nespecific.

**Diagnostic de laborator.** Datorită polimorfismului și nespecificității sindromului clinic, cunoașterea posibilităților diagnostice de laborator este foarte importantă. Aceste metode sînt importante mai ales în profilaxia contaminării în infecțiile endemo-epidemice și în cadrul populației susceptibile. Copiii cei mai predispuși a face septicemie sînt reprezentați de: prematuri, fețI proveniți de la mame cu infecții urinare, infecții tegumentare, vulvovaginale, precum și cei proveniți din travalii laborioase cu o durată de peste 10—12 ore de la ruperea membranelor.

Diagnosticul de laborator are la bază mijloace bacteriologice ce constau în prelevarea și însămînțarea de la nivelul tegumentelor, mucoaselor, cordonului ombilical și hemoculturi, mijloace imunologice ce constau în cercetarea IgM secific (virus citomegalic, toxoplasmoză etc.), cercetări serologice, testul de reducere a albastrului nitric de tetraazoliu, hemoleucogramă, radiografie pulmonară, puncție lombară etc. Extensia investigației paraclinice va fi corelată cu aspectele epidemiologice, clinice și terapeutice specifice fiecărui caz.

**Tratament.**

*Tratamentul profilactic* are la bază totalitatea măsurilor de dirijare a travaliului și igienico-antiepidemice menite să prevină sau să diminue contaminarea fetală, *intra* și *post partum*.

*Tratamentul curativ* cuprinde măsurile de tratament chimioterapic, individualizate în funcție de specificul germenului, pe baza criteriilor de tratament antibiotic în practica pediatrică, măsuri imunostimulante, imunoprotectoare, transfuzii de sînge, reechilibrări complexe, metabolice, hidro-electrolitice.

# Meningita neonatală

Frecvența este variabil evaluată. În general, cifrele oscilează între 0,5—2‰ nou-născuți vii. Infecția meningo-encefalitică din această perioadă este responsabilă de aproximativ 70% din decesele de cauză infecțioasă.

**Etiopatogenie.** Factorii etiologici ai meningitei bacteriene sînt multipli iar participarea lor poate îmbrăca forme asociative diverse. Între aceştia menţionăm: ruptura prematură de membrane, infecţiile cronice materne, urinare, respiratorii sau cu altă localizare, travaliul prelungit, dismaturitatea, complicaţiile iatrogene infecţioase în cursul travaliului şi parturiţiei.

Meningită neonatală, de etiologie bacteriană, poate apărea sub aspect epidemic în cadrul secţiilor de nou-născuţi şi mai ales în cele de terapie intensivă, ca urmare a aglomeraţiei, umidificatoarelor, incubatoarelor, monitorizării şi mînuirii necorespunzătoare a nou-născutului. Infecţia meningeală la această vîrstă este foarte gravă, lucru reflectat de cifrele de mortalitate ce sînt cuprinse între 50—90% din cazuri, precum şi de multitudinea şi variabilitatea sechelelor.

Germenii etiologici cuprind o diversitate bacteriană în care sînt incluşi gramnegativi, anaerobi, grampozitivi. Semnele clinice sînt în general necaracteristice fiind reprezentate de convulsii, vărsături, bombarea fontanelei anterioare, redoarea cefei, pareze, plegii.

Diagnosticul se bazează pe corelarea elementelor clinico-epidemiologice cu datele de laborator, în cadrul cărora investigaţia lichidului cefalorahidian şi a bacteriologiei feto-placentare joacă un rol important.

## Meningo-encefalita virală şi rickettsiană

**Terminologie.** Se întîlnesc denumiri diverse, dintre care menţionăm meningo-encefalita benignă, meningo-encefalita aseptică virală, meningo-encefalita cu lichid clar.

**Etiologie.** Apare în cadrul diferitelor infecţii virale, mai ales generalizate, ca urmare a agresiunii infecţioase directe sau a consecinţei reacţiilor imunoalergice. Meningo-encefalita de etiologie imunoalergică este întîlnită frecvent după vaccinuri antivirale.

Germenii meningo-encefalitei neonatale cuprind enterovirusurile, virusurile Coxsackie, polio, E.C.H.O., parotiditei epidemice, coriomeningitei limfocitare, *herpesului simplex* etc.

Meningo-encefalita herpetică îmbracă aspecte diferite în funcţie de tipul virusului. În cadrul infecţiei cu virus de tip II, aspectul clinic este al unei infecţii diseminate fulminate cu leziuni eruptive generalizate, tegumentare şi mucoase şi cu afectare gravă hepatică şi corticosuprarenală. Infecţia cu virus de tip I este mai rar întîlnită la nou-născuţi, îmbrăcînd adesea un aspect insidios cu localizarea patognomonică, mai ales labio-facială.

Meningo-encefalita intrauterină stă la baza multor stigmate neurologice şi psihomotorii cum ar fi surditatea, cataracta, debilitatea mintală, tulburările de comportament, deficite imunologice, patologia medulară spinală, limfo-ganglionară.

Diagnosticul meningo-encefalitei virale se bazează pe: identificarea epidemiologică, biologică, seroconversie, determinarea în lichidul cefalorahidian a celularităţii şi biochimiei. Cercetarea lichidului cefalorahidian evidenţiază cel mai adesea o monocitoză, mai rar polimorfonucleoză, creşterea concentraţiei de albumine, cu păstrarea în limite normale a glucozei. Investigaţia bacteriologică pe medii aero- şi anaerobe este negativă.

Tratamentul cuprinde măsuri profilactice, eşalonate *ante-*, *intra-* şi *post partum* şi curative ce constau mai ales în prescripţii simptomatice şi roborative.

Scanned with OKEN Scanner

# Gastro-enteritele neonatale

Cuprind totalitatea patologiei infecțioase, bacteriene, parazitare și virale ce afectează tractul intestinal.

Gastro-enteritele nebacteriene pot îmbrăca aspecte endemo-epidemice și pun probleme privind comportamentul epidemiologic, etiologia și patogenia. Cercetările efectuate de școlile japoneză și americană par a elucida etiologia virală a gastro-enteritei idiopatice nebacteriene. Pentru restul infecțiilor virale cu tropism intestinal, semnătura etiologică este bine conturată (E.C.H.O., polio, citomegalice).

Gastro-enterocolitele bacteriene sînt determinate de *E. coli* enteropatogen, stafilococ, enterococ, *Salmonella Shigela*.

Ingestia de germeni patogeni perturbă echilibrul normal între flora de colonizare și mecanismele de apărare, inducînd apariția diferitelor manifestări ce îmbracă aspectul patologiei infecțioase exsudative, septicemice etc.

Agresiunea patologică are la bază proprietățile de aderență, multiplicare și penetrație bacteriană, precum și elaborarea de diverse endo- și exotoxine. Tabloul clinic merge de la o gastro-enterită acută pînă la septicemie cu șoc septic și deces.

Infecțiile gastro-enteritice neonatale stau la baza diferitelor forme de septicemii, ele reprezentînd poarta de intrare și forma de exteriorizare a procesului septic.

**Tablou clinic.** După o perioadă de 24—48 de ore, pînă la cîteva zile sau săptămîni, de evoluție normală apar diaree, vărsături, febră, la care se asociază rapid modificări clinice și patologice bronhopulmonare, meningo-encefalitice, hepatice etc., ce trădează caracterul septicemic al infecției.

Polimorfismul aspectului clinic, varietatea agenților etiologici și imprevizibilitatea evolutivă impun măsuri foarte riguroase igienico-antiepidemice de izolare, dezinfecție, anchetă epidemiologică, măsuri terapeutice adecvate.

Tratamentul infecțiilor acute gastro-intestinale de etiologie microbiană presupune asocierea a două antibiotice, cu prezența unui oligozaharid și a unei peniciline semisintetice sau cefalosporină, alteori asociațiile antibiotice pot cuprinde chiar trei antibiotice, individualizarea lor fiind superpozate pe aspectul clinico-evolutiv și bacteriologic.

# Infecțiile respiratorii

Cuprind infecțiile căilor aeriene superioare, epiglotita, laringita, laringo-traheo-bronșita, determinate de virusuri, bacterii sau asociații între acești germeni patologi. În cadrul infecțiilor bacteriene etiologia predominantă cuprinde streptococii, stafilococii și *Haemophilus influenzae* care este un germen gram negativ, pleomorfic, nesporulat. În ultimii ani, pe lîngă germenii menționați, infecțiile cu bacterii gramnegative ocupă un loc din ce în ce mai important în cadrul afecțiunilor căilor respiratorii superioare. Agenții virali ce determină infecțiile căilor aeriene superioare sînt reprezentați de virusurile gripale, virusurile paragripale și virusurile infecțiilor respiratorii sincițiale. Interferențele și asociațiile patogene, bacteriene și virale, dau naștere la tablouri diferite, ce merg de la rinofaringită pînă la laringo-traheo-bronșită, bronșită acută și chiar bronșiolită acută severă.

Scanned with OKEN Scanner

În ultimii ani, în infecțiile căilor aeriene superioare neonatale tinde să fie din ce în ce mai frecvent semnalate micoplasmele, virusurile citomegalice și virusurile Coxsackie.

Infecțiile căilor aeriene superioare prezintă importanță epidemiologică majoră, deoarece reprezintă frecvent punctul de plecare al unor stări septice neonatale severe, precum și al diseminării cu caracter epidemic a infecțiilor neonatale intraspitalicești. Depistarea și izolarea precoce a tuturor afecțiunilor respiratorii la nounăscuți permite prevenirea diseminării și a complicațiilor severe soldate, frecvent, cu deces.

Infecțiile bronho-pulmonare sînt determinate de streptococi, pneumococi, stafilococi, *Klebsiella*, *Haemofillus influenzae*, micoplasme, *E. coli*, pseudomonas, proteus, virusurile gripale și paragripale, adenovirusuri, virusul rubeolic, parotiditic, citomegalic, virusul infecțiilor pulmonare sincițiale etc. Acest polimorfism viral și microbian determină aspecte multiple patologice, de la pneumonii localizate la bronhopneumonii, supurații bronho-pulmonare, infecții cu caracter necrotic, pneumonii atipice etc. Evoluția acestor infecții respiratorii poate merge către diseminare septicemică cu prindere meningo-enfefalitică și deces, complicații diverse bronho-pulmonare sau vindecare. Frecvența patologiei infecțioase bronho-pulmonare, precum și polimorfismul morfopatologic lezional pulmonar, din cadrul diverselor tablouri de patologie septică neonatală, impun o evaluare atentă epidemiologică, radiologică, bacteriologică și imunologică pentru a evita erorile de diagnostic ce stau la baza agravării evoluției leziunii pulmonare și apariției diverselor complicații.

## Infecțiile localizate

Sînt determinate, cel mai adesea, de soluții de continuitate tegumentare și mucoase ce favorizează grefa germenilor piogeni, în special stafilococ și streptococ. Forma de exteriorizare poate merge de la abces, furuncule, pînă la flegmoane, piodermite, impetigo. Cercetarea atentă a contaminării tegumentare și mucoase previne agravarea acestor infecții prin extensia dincolo de limitele țesuturilor afectate și permite instituirea unor măsuri igienico-antiepidemice corespunzătoare. Aceste infecții se asociază deseori cu travalii prelungite, însoțite de infecții amniotice, intervenții obstetricale, intervenții chirurgicale, suferințe fetale etc.

În concluzie, aspectul etiologic, formele de exteriorizare clinică și aspectele epidemiologice ale infecțiilor feto-neonatale îmbracă forme diferite, în funcție de localizarea infecției, agentul etiologic, momentul agresiunii infecțioase, măsurile terapeutice instituite. Ponderea diferită epidemiologică și formele variate de exteriorizare a cîtorva din infecțiile neonatale congenitale sau dobîndite face ca prezentarea individualizată a lor în cadrul afecțiunilor respective să permită conturarea rolului jucat de respectivul germen în cadrul patologiei obstetricale materno-feto-neonatale.

Scanned with OKEN Scanner

# 12. Infecțiile sînului

Patologia infecțioasă mamară se întîlnește cu precădere în cursul lăuziei, avînd o frecvență variabilă, în funcție de paritate, vîrsta lăuzei, sezonul în care se desfășoară lăuzia, incidența epidemiologică specifică respectivei pericade de timp, gradul de contaminare a unității spitalicești, particularitățile florei din respectiva unitate, gradul de respectare a măsurilor de igienă de către lăuză, precum și reactivitatea imunobiologică specifică.

Conformația mamelonului joacă, de asemenea, un rol important în favorizarea apariției mastitelor. Aceste afecțiuni sînt mai frecvent întîlnite la primiparele cu mameloane ombilicate sau cu mameloane plate, unde factorii traumatici și macerația tisulară joacă un rol important în favorizarea contaminării structurilor conjuntivo-vasculare și glandulare mamare.

Complicațiile infecțioase ale sînului se întîlnesc cu precădere între ziua a 10-a și 20-a a lăuziei, rareori sub ziua a 7-a sau peste ziua a 25-a. Apariția, sub 7 zile din momentul nașterii, a unei patologii infecțioase mamare are la bază cel mai frecvent leziuni traumatice generate cu ocazia manevrelor de evacuare a sînului sau fisuri și escoriații generate prin tentativele de supt pe sîni cu mameloane invaginate.

**Etiologie.** Germenii patogeni cel mai frecvent incriminați în producerea infecțiilor mamare sînt reprezentați de stafilococi, streptococi, bacili gramnegativi, mai rar pneumococi sau alți germeni patogeni.

Stafilococii produc infectarea sînului datorită capacității lor de multiplicare și difuziunii la nivelul țesuturilor, precum și prin intermediul exotoxinelor elaborate.

Calea de acces este reprezentată de soluțiile de continuitate mamelonare, pericanaliculare de tipul fisurilor, escoriațiilor, care afectează capacitatea de apărare a tegumentelor din respectiva zonă, permițînd astfel colonizarea suprafețelor menționate de către germenii patogeni din flora de tranziție sau din diverse alte surse aeriene, mobilizare, lenjerie, personal de îngrijire.

Stafilococul auriu reprezintă germenul cu cea mai mare putere invazivă și patogenică. Infecția cu stafilococ auriu dă naștere la procese patologice piogene, în general localizate, avînd tendința la circumscriere lezională fără a exclude capacitatea de difuziune din aproape în aproape, generînd astfel abcese multicavitare, precum și de difuziune loco-regională și la distanță. Datorită echipamentului enzimatic bogat, în cadrul căruia un loc important îl ocupă exotoxina, factor termolabil, difuzibil, ce determină necroza tegumentară și care pare a fi compusă din patru hemolizine (alfa, beta, delta, gama) și coagulaza, enzimă ce determină coagularea serului în manieră similară activării protrombinei în trombină

Scanned with OKEN Scanner

cu formarea unor depozite de fibrină, perimicrobiene şi la nivelul structurilor vasculare şi parenchimale efectuate de infecţie, structurile contaminate suferă modificări profunde între care menţionăm: tromboze vasculare, dezintegrări şi necroze tisulare. Prin acţiunea combinată a celor două enzime, alături de leucocidină, hialuronidază, streptokinază şi diverse alte proteinaze şi lipaze, au loc modificări profunde la nivelul ariei tisulare invadate ce constau în depunere de fibrină în jurul ariei lezate, ca urmare a acţiunii coagulazei, cu obstrucţia vasculo-limfatică, creînd astfel un perete de delimitare a procesului infecţios, perete ce cuprinde o tramă fibrino-proteică, în care sînt incluse elemente bacteriene şi elemente histio-monocitare şi polimorfonucleare. În centrul leziunii astfel delimitate are loc necroza şi lichefierea ţesutului cu drenajul conţinutului purulent spre zona de minimă rezistenţă, atunci cînd procesul lezional este situat în apropierea unei căi de evacuare sau cînd extensia din aproape în aproape permite atingerea unei suprafeţe de evacuare.

Aşa cum am arătat, infecţia stafilococică tinde să aibă caracter focal de unde procesul poate fuza spre suprafaţă cu evacuare spontană sau se poate propaga de-a lungul structurilor venoase şi limfatice, cu producerea de infecţii de tip septicemic sau cu afectarea celei de a doua staţii de apărare, reprezentată de ganglionii loco-regionali, în general unul din grupurile ganglionilor axilari.

La nivelul loco-regional modificările patologice induse constau fie într-o reacţie inflamatorie hiperplazică, evidenţiată prin modificări foliculare de tip proliferare limfoblastică, proliferare histiocitară, fie prin modificări la nivelul structurilor sinusale ganglionare, de tipul acumulării de polimorfonucleare şi histiocite.

În cazul unui aport de germeni peste capacităţile de distrucţie ale celei de a doua bariere de apărare la nivelul ganglionilor axilari se pot produce modificările necrotice cu abcedare întîlnite la nivelul ariei de infecţie mamară.

Streptococii sînt reprezentaţi în special de streptococul beta hemolitic din grupa A conform clasificării lui Lancefield. Germenii din această grupă, cunoscuţi sub numele de streptococi piogeni, dau naştere unor procese infecţioase cu tendinţă la difuziune rapidă pe traiectul structurilor conjunctivo-fasciale şi de-a lungul structurilor conjunctive subcutanate. Diseminarea de-a lungul structurilor conjunctive, alături de cea vasculo-limfatică, reprezintă principalele căi de propagare a infecţiilor streptococice.

Infecţiile piogenice streptococice se deosebesc de cele stafilococice prin tendinţa la extensie, prin caracterul flegmonos precum şi prin gravitatea evoluţiei. În mastitele streptococice, modificările lezionale de tip inflamator acut, ce constau din eritem, edem, tumefacţie mamară, cu întregul cortegiu de manifestări inflamatorii locale şi sistemice afectează aproape întotdeauna în totalitate sînul şi ganglionii limfatici regionali. Deci diferenţierea între supuraţiile mamare streptococice şi cele stafilococice constă mai ales în forma anatomo-clinică şi particularităţile de diseminare specifice celor două infecţii. Aceste particularităţi ale difuziunii infecţiilor stafilococice ţin de încărcătura toxinică ce constă în peste 20 de exotoxine, între care amintim:

— streptokinaza (fibrinolizina) ce transformă plasminogenul în plasmină, activînd astfel sistemul fibrinolitic şi facilitînd difuzia infecţiei prin lizarea barierei de fibrină;

— streptodornaza, ce produce depolimerizarea ADN şi care contribuie la lichefierea ţesutului necrotic;

— hialuronidaza, ce realizează depolimerizarea acidului hialuronic, componentă fundamentală a ţesutului conjunctiv;

— hemolizine;

— streptolizina O, ce produce hemoliză;

— streptolizina S, ce determină zona de hemoliză în jurul coloniilor streptococice;

Scanned with OKEN Scanner

— toxina eritrogenică, ce stă la baza modificărilor tegumentare de tip *rash*, întîlnite într-o serie de afecțiuni streptococice, cum ar fi scarlatina.

Această bogăție toxinică mare, alături de proprietățile invadante ale streptococilor, atestă din plin particularitățile infecțiilor mamare produse de acești germeni, care pot merge de la infecții localizate pînă la procese de tip flegmonos erizipeloid.

Germenii patogeni din grupul coliformilor, pseudomonas, proteus, precum și diverse asociații polimicrobiene se întîlnesc mult mai rar în infecțiile mamare, puerperale, ei fiind frecvent apanajul proceselor septice prelungite, suprainfectate.

**Tabloul clinic.** Manifestările clinice ce însoțesc infecțiile sînului diferă foarte mult de la un caz la altul, în funcție de agentul etiologic, extensia procesului infecțios, reactivitatea organismului.

În general, la nivelul sînului întîlnim manifestările cardinale ale procesului infecțios, reprezentate de eritem, durere, edem, creșterea temperaturii locale, cu modificări de formă și volum ale mamelei, cu sau fără adenopatie axilară. Răsunetul general îmbracă forme diferite, mergînd de la stări subfebrile, pînă la adevărate stări septicemice cu afectarea profundă a homeostazei organismului, impunînd intervenția terapeutică de urgență.

Această diversitate de manifestări clinice este corelată între altele, cu forma anatomo-clinică a procesului septic ce poate îmbrăca aspectul unui abces subareolar, al unei galactoforite, al unui abces intramamar sau abces retromamar.

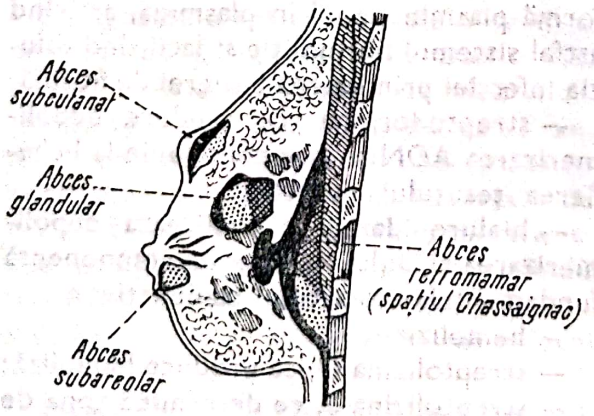



Fig. 177. — Topografia abceselor mamare.

În cadrul abcesului subareolar, ce are o topografie superficială la nivelul unui tubercul Montgomery sau într-un canal galactofor atașat acestuia, manifestările locale sînt reprezentate de eritem, edem, durere mai mult sau mai puțin manifestă, cu apariția rapidă a manifestărilor de alterare necrotică tegumentară, specifică supurației.

Același tablou paucisimptomatic îl îmbracă abcesele subcutanate, mai ales cînd sînt bine circumscrise.

Complicațiile septice ce afectează structurile parenchimatoase, glandulare, mamare, cunoscute sub numele de galactoforite sau mastită parenchimatoasă au un tablou clinic mult mai alarmant, exteriorizat prin febră, frisoane, dureri marcate la nivelul sînului, ce afectează întregul sîn, alterarea stării generale, punînd deseori probleme diagnostice, mai ales în faza exsudativ-necrotică cînd evidențierea supurației este foarte greu de făcut prin mijloace clinice și paraclinice.

Abcesele intramamare reprezintă colecții supurate, multicavitare, cu localizare în diverse cadrane, mai frecvent în cele externe, rezultante ale unei contaminări limfatice și canaliculare.

Abcesele retromamare sînt supurații mamare profunde situate între fascia Toldt și mușchiul pectoral. Ele ridică probleme diagnostice și impun o abordare terapeutică corectă pentru a asigura drenajul corespunzător.

**Patogenie.** Propagarea infecțiilor mamare are ca punct de plecare contaminarea structurilor areolomamelonare; căile de diseminare sînt reprezentate de structurile canaliculare și glandulare precum și de căile vasculo-limfatice.

Infecția limfangitică reprezintă un aspect frecvent întîlnit în patologia puerperală, exteriorizîndu-se prin eritem cu distribu-

Scanned with OKEN Scanner

ție ramificată ce converge spre axilă, aspectul modificărilor eritematoase putînd fi asemănat cu cel al unei rețele liniare mozaicate.

Modificările limfangitice de pe suprafața tegumentelor mamare se însoțesc de limfadenopatie, febră, frisoane, inapetență, alterarea ritmului somn-veghe etc. Limfangita mamară reprezintă una din formele acute ale proceselor infecțioase cu această topografie, care atestă între altele participarea componentei limfatice la procesele de diseminare infecțioasă.

Masivitatea agresiunii bacteriene alături de reactivitatea vasculo-limfatică și a mecanismelor imune reprezintă factorii majori ce intervin în determinismul formelor clinice îmbrăcate de infecțiile mamare.

**Tratament.** Terapia infecțiilor sînului va consta, în primul rînd, în măsuri profilactice ce caută să combată contaminarea regiunii mamare prin manipularea necorespunzătoare de către lăuză a sînilor, prin lipsa de respectare a măsurilor de igienă, precum și prin evitarea manevrelor traumatizante de evacuare lactată.

Respectarea tehnicii de alăptare, păstrarea uscată a sînilor, evitarea antisepticelor caustice ce alterează friabilitatea epiteliului, cum ar fi săpunul, antisepticele puternice, reprezintă cîțiva din factorii profilactici importanți în profilaxia infecției mamare.

Toaleta sînului înainte și după alăptare va avea la bază folosirea săpunurilor slabe și a antisepticelor de tipul acid boric 2%, glicerină boraxată 5% etc. Schimbarea cu regularitate a lenjeriei de corp și de pat, alături de respectarea celorlalte măsuri de igienă generală, sînt factori ce contribuie la scăderea incidenței acestor infecții.

Tratamentul curativ al infecției puerperale mamare va consta în administrarea de antibiotice cu acțiune asupra stafilococului auriu, germenele cel mai frecvent incriminat în producerea acestor complicații.

Antibioticele folosite în mod curent cuprind peniciline și peniciline semisintetice de tip Ampicilină 2—4 g/24 de ore, Meticilină 6—12 g/24 de ore sau Eritromicină 1,2—1,5 g/24 de ore. Aceste antibiotice se pot asocia cu oligozaharide ori de cîte ori indicațiile bacteriologice o impun.

Durata tratamentului este în general 5—7 zile, interval de timp în care fenomenele inflamatorii pot retroceda sau pot evolua către un proces supurativ colectat. În cazul tratamentului antibiotic bazat pe folosirea în doze mari de antibiotice cu acoperirea unui spectru larg microbian, prelungit peste 7 zile pot apărea forme atipice de supurații mamare datorită tendinței de cronicizare a procesului inflamator și modificărilor reacțiilor biologice tisulare apărute în condițiile terapiei.

Implicațiile administrării de antibiotice asupra produsului de concepție, deși foarte mult discutate în literatură cad pe plan secund din punct de vedere al importanței practice, datorită cantității mici de drog eliminată lactat și evitării antibioticelor cu potențial toxic.

În supurațiile mamare bilaterale alăptarea la sîn va fi contraindicată datorită riscurilor neonatale. Supurațiile paramamare din cadrul clasificării lui Velpeau și Chassaignac, dacă nu sînt însoțite de febră mai mare de 38°, care prin prezența de pirogeni endogeni în cantitate mare în lapte determină reacții secundare digestive și imunobiologice neonatale, nu contraindică alăptarea.

Infecțiile galactoforice, dată fiind eliminarea lactată a germenilor și produselor metabolice impun contraindicarea alăptării la sînul afectat sau ablactarea în cadrul bilateralității.

În concluzie, conduita față de alăptare va depinde de aspectul lezional local, tabloul clinic general și evoluția sub tratament a leziunilor.

O terapie medicală precoce și corect condusă determină frecvent stingerea procesului infecțios. Uneori, evoluția procesului chiar sub tratament antibiotic corect condus continuă către abcedare.

Scanned with OKEN Scanner

O caracteristică a supurațiilor mamare este reprezentată prin prezența de colecții multiple, independente, concomitente sau succesive, care din punct de vedere practic au mare importanță deoarece drenajul chirurgical presupune abordarea tuturor cavităților supurate.

Inciziile mamare folosite pentru drenarea supurațiilor acute parenchimatoase sau paramamare cuprind:

— incizii arciforme periareolare ce asigură evacuarea supurațiilor premamare, areolare și parenchimatoase superficiale;

— incizia de la nivelul pliului submamar ce evacuează supurația cu aspect în « buton de cămașă », cu punct de plecare structurile glandulare profunde și cu invazie și extensie predominantă la nivelul spațiului Ghassaignac;

— incizii arciforme supraareolare sau inciziile radiare vor fi folosite mult mai rar, date fiind implicațiile funcționale și estetice.

O mențiune aparte din punct de vedere al tratamentului chirurgical trebuie acordată flegmonului mamar supraacut ce are ca element caracteristic leziunile de tip necrotic cu eliminare de sfacele glandulare, impunînd măsuri terapeutice generale și antiinfecțioase susținute, completate cu o chirurgie judicioasă de favorizare a eliminării țesuturilor mortificate și împiedicarea extensiei leziunilor.

Individualizarea terapiei chirurgicale va fi făcută în funcție de contextul clinic local (fig. 177) și general, avîndu-se totdeauna prezentă ideea coexistenței frecvente a asocierilor supurațiilor paramamare și mamare.

Tratamentul medical și chirurgical incorect indicat sau efectuat poate genera o serie de complicații, între care menționăm supurațiile cronice secundare ce îmbracă aspectul flegmonului cronic nesupurat sau al abceselor recidivante.

Scanned with OKEN Scanner

# Bibliografie

## Capitolul 1


1. AARON H.H., SCHNEIRSON S.J., SIEGEL E. — *J.A.M.A.*, 1955, 159, 848.
2. ACHERMAN G.A. — *Lab. Invest.*, 1968, 19, 290—302.
3. ADER R., PLAUT S.M. — *Psychosom. Med.*, 1968, 30, 277—286.
4. ALEXANDER J.W., KAPLAN J.Z., ALTEMEIER W.A. — *Ann. Surg.*, 1967, 165, 192.
5. ALEXANDER J.W., DIONIGI R., MEAKINS J.L. — *Ann. Surg.*, 1971, 173, 206.
6. ALEXANDER J.W., MEAKINS J.L. — *Ann. Surg.*, 1972, 176, 273.
7. ALEXANDER J.W. — *Surgery*, 1974, 75, 934—946.
8. ALEXANDRESCU M., ENE M., VALERIA MOROȘANU — *Bact. virus. epidem. parazit.*, 1975, 20, 3, 171—183.
9. ALFORD C.A.jr. — Fetal antibody in the diagnosis of chronic intrauterine infections (Cit. da Thalhammer) (262).
10. ALFORD G.H. — *Ped. clin. North. Amer.*, 1971, 18, 99.
11. ALLANSMITH R.M., McCLELLEN B.M., BUTTERWORT M., MALONEY J.R. — *J. Pediat.*, 1968, 72, 276.
12. ALPER C.A., STOSSEL T.P., ROSEN F.S. —In Bellanti J.A. and Dayton D.H. (eds.): The Phagocytic cell in Host Resistance, New York, Raven Press, 1975, 127—138.
13. ANDERSON G.W., ANDERSON G., SKAAR A., SANDLER F. — *Am. fourn. Hyg.*, 1952, 55, 127.
14. ANGELESCU M. — Infecțiile bacteriene acute, Ed. medicală, București, 1969.
15. AUSTEN K.F. — *New Engl. J. Med.*, 1974, 291, 261—264.
16. AUSTEN K.F.—In : Amos B. (ed.); Progress in Immunologys. First International Congress of Immunology, New-York, Academic Press, 1971, 723—744.
17. BALLABRIGA A. — *Ann Nestlé*, 1964, 42, 3.
18. BALLABRIGA A. și colab. — *Helv. Paediat. Acta*, 1972, 27, 99.
19. BAKER C.J. și colab.— *Pediat.*, 1973, 82, 724.
20. BALS M., EUAN M., HORODNICEANU E. — Viața med., 1959, 10, 1 443.
21. BALȘ M. — Microbiologia (Buc.), 1961, 1, 34.
22. BALȘ M. — Antibioticele, ed. a II-a, Ed. medicală, București, 1965.
23. BALȘ M. — Viața med., 1965, 12, 765.
24. BALȘ M. — Pediatria, Buc., 1967, 16, 261.
25. BALȘ M. — Terapia infecției, ed. a II-a, Ed. medicală, București, 1976.
26. BALTTNER R.J., WILLIAMSON A.P. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1951, 77, 619—621.
27. BARANDUM S. — *Clin. Terap.*, 1968, 44, 347.
28. BARANDUM S. — Die Gammaglobulin therapie : Chemische, immunologische und Klinische Grundlagen, Karger S., Werlag, Basel, 1964.
29. BARANDUM S., KISTLER P., JEUNET F., JSLIKER M. — Vox Sanguinis, 1962, 7, 157.
30. BARNES DWH, LOUTIT J.F. — *Lancet*, 1967, 2, 1 138—1 141.
31. BARTOCH H.D. — In Vogel e Rohrborn, Chemical mutagenis in mamals and man. Springer, Verlag, New York, 1970, 420.
32. BARTOLOZZI G., COCCHI P., MARIANELLI L. — *Rec. Progr. Med.*, 1966, 41, 170.
33. BAUER A.W., KIRBY W.M.M., SHERRIS J.C., TURCK M. — *Am. J. Clin. Pathol.*, 1966, 45—493.
34. BEACH V.L., STEINETZ B.G. — *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1961, 131, 400.
35. BEATHARD A., GUCKIAN C. — *Arch. Intern. Med.*, 1967, 120, 63—67.
36. BEAZLEY R.M., POLAKAVETL SH., MILLER R.M. — *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1972, 135, 742—746.
37. BEDIVAN M. — Microbiologia Buc., 1961, 1, 42.


Scanned with OKEN Scanner

# Contents


## 1.
## Bioepidemiological and Therapeutical Aspects in the Course of Pregnancy

1. General aspects in the biology of pregnancy and maternofoetal immunological relationships — 9
2. Secretion immunoglobulins — 14
3. Foetal immunobiological mechanisms — 19
4. The development of bacterial colonies — pathobiological aspects — 23
5. General notions of cellular biology and human development — 27
6. General epidemiological aspects on obstetrical infectious pathology — 30
7. In-hospital infections — 36
8. Infection of postoperative wounds — 44
9. Antiinfectious defence reactions — 48
10. Antiinfectious defence mechanisms — 51
11. Elements of viral biology — 56
12. The immunological bases of antiviral vaccination — 64
13. Transplacental transfer of drugs and biologically active substances — 71
14. Teratogenesis and embryo-foetal pathological aspects — 83
15. Recovery processes and cicatrization of contaminated pelvigenital wounds — 90
16. Unspecific antiinfectious treatment — 93
17. Parenteral nutrition in septic pathology of obstetrical etiology — 97
18. Antibiotherapy in obstetrical infections — 102
19. Prognostic-evolutionary criteria in infectious complications — 115

## 2.
## Loco-regional infections with a genital portal of entry in obstetrics

1. Anaerobic infection in obstetrical pathology — 117
2. Mycoplasma infections in obstetrical pathology — 122
3. Chorioamniotitis — 123
4. Puerperal endometritis — 133
5. Abscesses of the adnexa of unspecific etiology — 145
6. Suppurated thrombophlebitis — 152
7. Retroperitoneal infections in obstetrical practice — 158
8. The infectious complications of abortion — 164
   Uterone gangrene — 172
   Gas gangrene — 176
9. Peritonitis of obstetrical etiology — 180
10. Pelvic perivisceritis of infectious origin — 202

## 3.
## Generalized infections

1. Septicemia of obstetrical etiology — 205

## 4.
## Septic shock in obstetrical pathology

## 5.
## Acute renal insufficiency in infectious complications in obstetrical practice

## 6.
## Defibrination syndrome in obstetrical practice


Scanned with OKEN Scanner

## 7.

## Infections with an extragenital portal of entry

1. Urinary infections in pregnancy and post-partum — 321
2. Pulmonary infectious pathology in obstetrical practice — 329
   Pulmonary tuberculosis — 329
   Congenital tuberculosis — 331
   Diseases of the lungs with Gram-negative germs — 333
   Pneumonia with *Pneumocystis carinii* — 333
3. Tuberculous meningitis — 334
4. Peri toneal tuberculousis — 335

## 8.

## Infections with a teratogenic potential

1. German measles — 336
2. Cytomegalic virus infections — 343
3. Coxsackie virus infections — 347
4. Herpes virus infections — 348
5. Influenza virus infections — 355
6. Viral hepatitis — 359
7. Toxoplasmosis — 367
8. Listeriasis — 378

## 9.

## Diseases caused by sexual transmission

1. Gonococcal infection — 384
2. Syphilis — 390
3. Chancroid — 400
4. Nicholas-Favre disease — 400
5. Infections with *Donovania granulomatis* — 401
6. Non-gonococcal urethritis — 401
7. Trichomoniasis colpitis — 403
8. Colpitis with haemophilus — 406
9. Unspecific colpitis — 406
10. Genito-anal viral vegetations — 407

## 10

## Mycotic infections in obstetrical pathology

## 11.

## Perinatal infections

## 12.

## Infections of the breast

Scanned with OKEN Scanner

# Содержание

## 1.

## Биоэпидемиологические и терапевтические аспекты инфекции в рамках процесса беременности


1. Общие аспекты биологии беременности и иммунологические соотношения мать-плод — 9
2. Иммуноглобулины секреции — 14
3. Иммунобиологические механизмы плода — 19
4. Бактериальная колонизация: — биопатологические аспекты — 23
5. Общие данные клеточной биалогии и развития человека — 27
6. Общие эпидемиологические аспекты инфекционной патологии акушерства — 30
7. Внутрибольничная инфекция — 36
8. Инфекции послеоперационных ран — 44
9. Реакции противоинфекционной защиты — 48
10. Механизмы противоинфекционной защиты — 51
11. Элементы вирусной биологии — 56
12. Иммунологические основы противовирусной вакцинации — 64
13. Трансплацентарная передача лекарственных препаратов и активных биологических веществ — 71
14. Аспекты тератогенеза и зародышевоплодная патология — 83
15. Процессы заживления и рубцевания тазово-генитальных зараженных ран — 90
16. Противоинфекционное неспецифическое лечение — 93
17. Парентеральное питание септической патологии акушерского происхождения — 97
18. Лечение антибиотиками при акушерских инфекциях — 102
19. Критерии для прогноза-развития в рамках инфекционных осложнений — 115


## 2.

## Локо-регионарные инфекции с входными воротами в гениталиях в рамках акушерской практики


1. Анаэробная инфекция в акушерской патологии — 117
2. Микоплазмические инфекции в акушерской патологии — 122
3. Хориоамниоцит — 123
4. Послеродовой эндометрит — 133
5. Анексиальные абсцессы неспецифической этиологии — 145
6. Гнойные тромбофлебиты — 152
7. Ретроперитонеальные инфекции в акушерской практике — 158
8. Инфекционные осложнения аборта — 164
   Гангрена матки — 172
   Газовая гангрена — 176
9. Перитониты акушерской этиологии — 180
10. Тазовые перивисцериты инфекционного происхождения — 202


## 3.

## Общие инфекции


1. Септицемии акушерской этиологии — 205


Scanned with OKEN Scanner

**4.**

**Септический шок в акушерской патологии**

**5.**

**Острая недостаточность почек. Острая недостаточность почек при инфекционных осложнениях в акушерской практике**

**6.**

**Синдром дефибринизации в акушерской практике**

**7.**

**Инфекции с экстрагенитальными входными воротами.**

1. Мочевые инфекции во время беременности и в послеродовом периоде — 321
2. Инфекционная легочная патология в акушерской практике — 329
   Туберкулез легких — 329
   Врожденный туберкулез — 331
   Пневмопатии обусловленные грамотрицательными возбудителями — 333
   Пневмонии обусловленные pnemococcus carini — 333
3. Туберкулезные менингиты — 334
4. Перитонеальный туберкулез — 335

**8.**

**Инфекции с тератогенным потенциалом**

1. Коревая инфекция — 336
2. Инфекция цитомегалическим вирусом (ЦМВ) — 343
3. Инфекции вирусом Коксаки — 347
4. Инфекции герпетическим вирусом — 348
5. Гриппозная инфекция — 355
6. Вирусные гепатиты — 359
7. Токсоплазмоз — 367
8. Листериоз — 378

**9.**

**Болезни обусловливаемые половой передачей**

1. Гонококковая инфекция — 384
2. Сифилитическая инфекция — 390
3. Мягкий шанкр — 400
4. Болезнь Николя-Фабра — 400
5. Донованозы — 401
6. Негонококковые уретриты — 401
7. Трихомонадный кольпит — 403
8. Кольпиы обусловливаемые Haemophylus — 406
9. Неспецифические кольпиты — 406
10. Вирусные генито-анальные разращения — 407

**10.**

**Грибковые инфекции в акушерской патологии**

**11.**

**Перинатальные инфекции**

**12.**

**Инфекции грудной железы**

Redactor de carte *Dr. Vasile Văleanu*
Tehnoredactor *Violanda Leordeanu*

Bun de tipar *26-I-1979*, formatul *16/70×100*, hîrtie *scris I A 70×100/56 cu 84% gr. alb*, coli de tipar *29 + 10 planșe*, tiraj *8000 + 80 ex. S.P. + 40 expoziție*

Tipărit la Întreprinderea Poligrafică „ARTA GRAFICĂ"

Scanned with OKEN Scanner

I. BRUCKNER (sub. red.)

Medicina internă, vol. I

I. TEODORESCU EXARCU (sub red.)

Fiziologia și fizicpatologia sistemului nervos

FL. MARIN

Recuperarea în diabetul zaharat

G. SORODOC, E. TOMA

Micoplasmele

MARIA GOLĂESCU

Diagnosticul micozelor profunde

Scanned with OKEN Scanner